

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

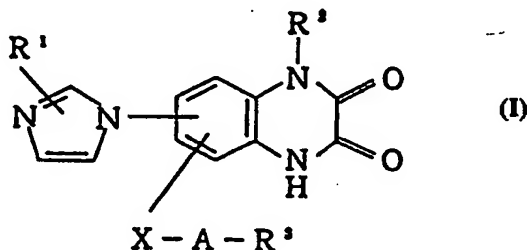


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 403/04, A61K 31/495		(11) 国際公開番号 WO 94/26737
A1		(43) 国際公開日 1994年11月24日(24.11.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00758 (22) 国際出願日 1994年5月11日(11. 05. 94) (30) 優先権データ 特願平5/134033 1993年5月12日(12. 05. 93) JP 特願平5/296525 1993年11月26日(26. 11. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 坂本修一(SAKAMOTO, Shuichi)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市神谷六丁目19番27号 Ibaraki, (JP) 穴倉淳一(SHISHIKURA, Jun-ichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9号 Ibaraki, (JP) 岩田正洋(IWATA, Masahiro)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1号 Ibaraki, (JP) 岡田正路(OKADA, Masamichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 Ibaraki, (JP) 笹又理夫(SASAMATA, Masao)(JP/JP) 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村絹の台6丁目3番16号 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : IMIDAZOLYLQUINOXALINEDIONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称 イミダゾリルキノキサリンジオン誘導体及びその医薬組成物

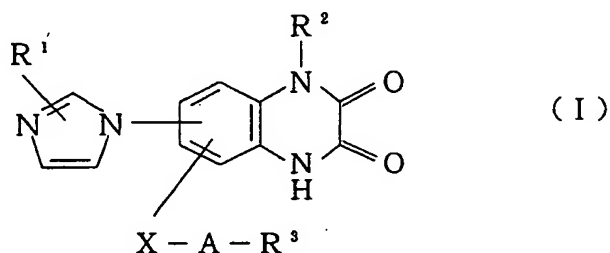


(57) Abstract

An imidazolylquinoxalinedione derivative, represented by general formula (I), useful as a glutamate receptor antagonist, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition containing the same as the active ingredient, wherein R¹ represents hydrogen or lower alkyl; R² represents hydrogen or hydroxy; X represents -O-, -NR⁴- or -S(O)_n-; R⁴ represents hydrogen or lower alkyl; n represents 0, 1 or 2; A represents a direct bond or lower alkylene; and R³ represents (1) lower alkyl, (2) carboxy, or (3) phenyl, cycloalkyl or mono- or bicyclic heterocyclic group wherein the heteroatom(s) is(are) N and/or S, each of which may be substituted.

(57) 要約

本発明は、グルタメート受容体拮抗剤として有用な下記一般式
(I) で示されるイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体、その製
薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物に
関する。



(式中の記号は以下の意味を表わす。

R¹ : 水素原子又は低級アルキル基、

R² : 水素原子又は水酸基、

X : 式-O-、-NR⁴-又は-S(O)-で示される基、

R⁴ : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0, 1又は2、

A : 結合又は低級アルキレン基、

R³ : 1) 低級アルキル基、

2) カルボキシ基、又は

3) それぞれ置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、又はN及び/又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

明 細 書

イミダゾリルキノキサリンジオン誘導体
及びその医薬組成物

5

技術分野

本発明は、グルタメート受容体拮抗作用、特に抗カイニン酸神経細胞毒性作用、聴原性けいれん抑制作用及び神経細胞保護作用を有するイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体、その製薬学的に許容
10 される塩、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

発明の背景

L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸等のアミノ酸は、中枢神経系の伝達物質であることが知られている。これらの興奮性アミノ
15 酸が細胞外に蓄積され、過剰に神経を刺激し続けると、ハンチントン病、パーキンソン氏病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、及び脳虚血、酸素欠乏、低血糖の状態後に観察される神経変性あるいは精神及び運動機能の不全症等につながると言われている。

20 そこで、これらの興奮性アミノ酸の異常な働きを調節できる薬物は、神経変性及び精神性疾患の治療に有用であると考えられてきている。

興奮性アミノ酸の作用は、シナプス後部またはシナプス前部に位置する特異的受容体を介して発揮される。このような受容体は、現在
25 電気生理学的及び神経化学的証拠に基づいて、次の三つのグループに分類されている。

1) NMDA (N-メチル-D-アスパルテート) 受容体

2) non-NMDA受容体

a) AMPA [2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール) プロピオニックアシッド]

5 /カイニン酸受容体

b) カイニン酸受容体

3) メタボトロピックグルタメート受容体

10 L-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸は上記の受容体を活性化し、興奮を伝達する。NMDA、AMPA、カイニン酸の過剰量を神経に作用させると神経障害が起きる。NMDA受容体の選択的拮抗剤である2-アミノ-5-ホスホノバレリアン酸あるいは2-アミノ-7-ホスホノヘプタン酸は、NMDA作用による神経障害、及び癲癇、脳虚血の実験動物モデルに有効であると報告されている
(J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 250, 100
15 (1989); J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737(1987); Science, 226, 850(1984))。

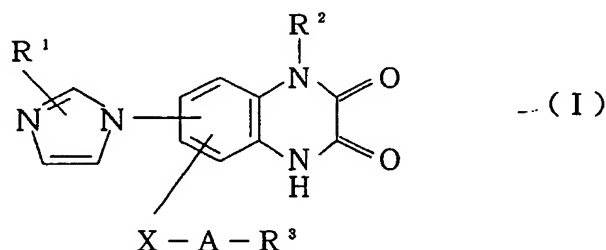
20 NMDA受容体はグリシン受容体によって、アロステリック的に働いていると報告されていて (EJP, 126, 303(1986))、グリシン受容体の拮抗薬であるHA-966がやはり脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている (米国神経科学会 1989)。

25 また、AMPA受容体の選択的拮抗剤であるNBQX (6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ [f] キノキサリン) はやはり脳虚血の実験動物モデルで有効であることが報告されている (Science, 247, 571(1990))。一方、カイニン酸受容体、メタボトロピックグルタメート受容体の選択的拮抗剤については、これまで報告されていない。

発明の開示

本発明は、ジケトキノキサリン系のグルタメート受容体拮抗作用を有し、特に抗カイニン酸神経細胞毒性作用、聴原性けいれん抑制作用および神経細胞保護作用を有する化合物を提供することを目的とするものである。NMDA-グリシン受容体拮抗作用および／またはAMPA受容体拮抗作用を有するジケトキノキサリン誘導体としては、いくつか報告されている（特開昭63-83074号、特開昭63-258466号、特開平1-153680号、特開平2-48578号、特開平2-221263号、特開平2-221264号、および国際公開第92/07847号パンフレット）が、本発明化合物はO, S, Nのヘテロ原子の連結基を介して、イミダゾリルキノキサリンジオン骨格と、 R^3 -A-で示される置換又は未置換の炭化水素鎖、置換又は未置換の炭素環あるいは置換又は未置換のヘテロ環とが連結した構造に化学構造上の特徴を有し、さらに優れた薬理活性を有する新規化合物である。

すなわち、本発明は、一般式（I）



（式中の記号は以下の意味を表わす。

- R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、
 R^2 : 水素原子又は水酸基、
 X : 式-O-、-NR⁴-又は-S(O)_n-で示される基、

R^4 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0, 1 又は 2、

A : 結合又は低級アルキレン基、

R^3 : 1) 低級アルキル基、

5 2) カルボキシ基、又は

3) それぞれ置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、又は N 及び / 又は S をヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基。)

10 で示されるイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は上記一般式 (I) で示されるイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物に関する。

以下に、本発明化合物につき詳述する。

15 本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

20 従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 25 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチ

ル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

5 Aが示す「低級アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、プロピルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、3-エチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、2-メチルペンタメチレン基、3-メチルペンタメチレン基、4-メチルペンタメチレン基、5-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、4, 4-ジメチルテトラメチレン基等の炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基が挙げられる。

20 R³における「それぞれ置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、又はN及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基」は、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、N及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基、置換されたN及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基の全てを意味する。

これらのうち、シクロアルキル基としては、炭素数3乃至8個のシクロアルキル基が好適であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

- 5 N及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基としては、具体的には例えばピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基などの窒素原子のみを1乃至4個含有する5乃至6員単環式ヘテロ環基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ジチアゾリル基、ジチアゾリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、ジチアジニル基などの窒素原子及び硫黄原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環式ヘテロ環基、チエニル基、ジチオリル基、チオピラニル基、ジチエニル基、トリチエニル基などの硫黄原子のみを1乃至3個含有する5乃至6員単環式ヘテロ環基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基などの含窒素二環式ヘテロ環などが好適なものとして挙げられる。中でも、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、チアジアゾリル基、インドリル基が好適な基として挙げられる。
- 10
- 15
- 20

- 25 上述のフェニル環、シクロアルキル環、N及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環は、それぞれ任意の位置に1又は2以上の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては当該技術分野においてフェニル環、シクロアルキル環あるいはヘテ

5 口環の置換基として知られているものであればいずれでもよいが、
とりわけハロゲン原子；低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、
カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキ
ル基、アミノ低級アルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ
10 低級アルキル基などの置換又は未置換の低級アルキル基；水酸基、
低級アルコキシ基などの水酸基群の置換基；カルボキシ基、低級ア
ルコキシカルボニル基などのカルボキシ基群の置換基；シアノ基；
ニトロ基；アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基などの
アミノ基群の置換基；やNをヘテロ原子とする単環又は二環式ヘテ
15 ロ環基が好適な置換基として挙げられる。

ここに、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭
素原子、ヨウ素原子が挙げられ、「低級アルキル基」としては前述
の具体的な基が挙げられる。

15 「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記低級アルキル基の任意の1
又は2以上の水素がハロゲン原子で置換した基を意味し、ハロゲン
原子としてフッ素原子で例示すれば、フルオロメチル基、ジフルオ
ロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエ
チル基などである。

20 「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロ
ポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s e
c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、ペンチル（アミル）オキ
シ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられ、
「低級アルコキシカルボニル基」はこれらの「低級アルコキシ基」
がカルボキシ基のOHと置き換ってエステル形成された基（例えば
25 メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）を意味する。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の1又は

2 個の水素原子が前記低級アルキル基の具体的な基でモノ又はジ置換した基を意味し、具体的には例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基などのモノ低級アルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基などの対称型ジ低級アルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基などの非対称型ジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

「カルボキシ低級アルキル基」、「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」、「アミノ低級アルキル基」、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」は、前記低級アルキル基の任意の水素原子がそれぞれカルボキシ基、前記低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、前記モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換した基を意味し、代表的なものを例示すれば「カルボキシ低級アルキル基」としてはカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基などが、「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」としてはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基、メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルブチルなどが、「アミノ低級アルキル基」としてはアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基などが、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」と

しては、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基、ジエチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、エチルアミノプロピル基、プロピルアミノプロピル基、ジメチルアミノプロピル基、ジエチルアミノプロピル基、ジプロピルアミノプロピル基などが挙げられる。

「Nをヘテロ原子とする単環又は二環式ヘテロ環基」としては、前記のヘテロ環基のうち、窒素原子のみを有するヘテロ環基の全てが挙げられ、とりわけイミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基などが好適なものとして挙げられる。

なお、置換基としての「Nをヘテロ原子とする単環又は二環式ヘテロ環基」は、環の炭素原子を介して結合する基が特に好ましい。

本発明化合物（I）は、酸との塩を形成する。また、置換基の種類によっては塩基との塩も形成しうる。本発明には、化合物（I）の製薬学的に許容される塩も包含され、かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸やギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基やメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物は、ジケトキノキサリン構造に基づき互変異性体が存在する。また、置換基の種類によっては光学異性体（光学活性体、ジアステレオマーなど）が存在する。本発明にはこれらの異性体の分離されたもの及びその混合物が包含される。

5 また、本発明化合物は、水和物、エタノール和物など各種の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質の全てが包含される。

10 本発明化合物中、特に好適なものとしては、Xが-O-である化合物が挙げられ、とりわけR³が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、及びN
15 をヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基からなる群より選択された1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基である化合物が挙げられる。中でも、好適な化合物としては実施例記載の化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

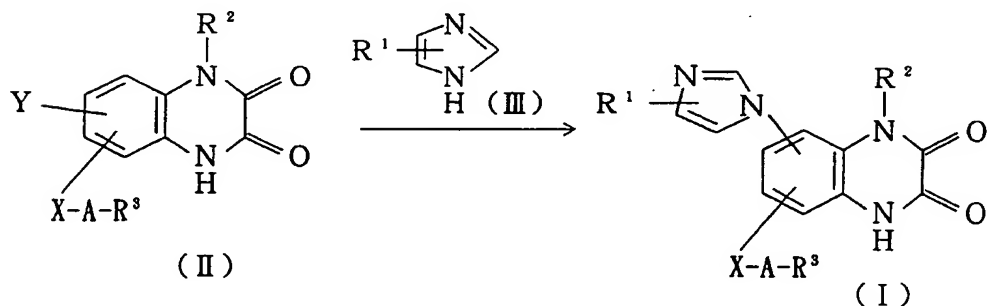
- 20 (1) 4-[[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2, 3-(1H, 4H)-キノキサリンジオン-7-イル] オキシ] 安息香酸又はその製薬学的に許容される塩
- 25 (2) 4-[[4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシメチル] 安息香酸又はその製薬学的に許容される塩

- (3) 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン又はその製薬学的に許容される塩
- (4) 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシ-7-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン又はその製薬学的に許容される塩
- (5) 4-[[4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]オキシメチル]安息香酸又はその製薬学的に許容される塩
- (6) 4-[[2,3-ジオキソ-4-ヒドロキシ-7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]オキシ]安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

(製造法)

本発明の化合物は、つぎの反応式で示される方法によって製造することができる。

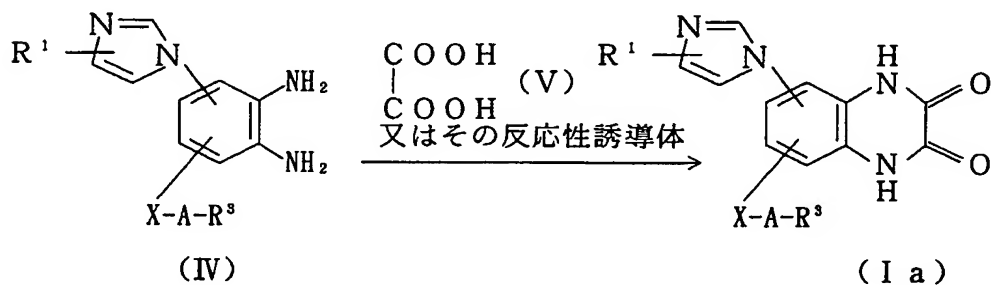
第1製法



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及び A は前記の意味を有し、 Y はハロゲン原子を意味する。)

本発明化合物 (I) は、反応対応量のハロゲン化合物 (II) と、イミダゾール化合物 (III) とを攪拌しながら反応させることによって得ることができる。反応は無溶媒でも進行するが、通常ジメチルホルムアミド (以下DMFという)、ジメチルスルホキシド (以下DMSOという)、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン (以下THFという) などの溶媒中で加温して行われる。反応を促進するために、苛性ソーダ、苛性カリ、炭酸カリウムの如き塩基や銅塩を添加してもよい。

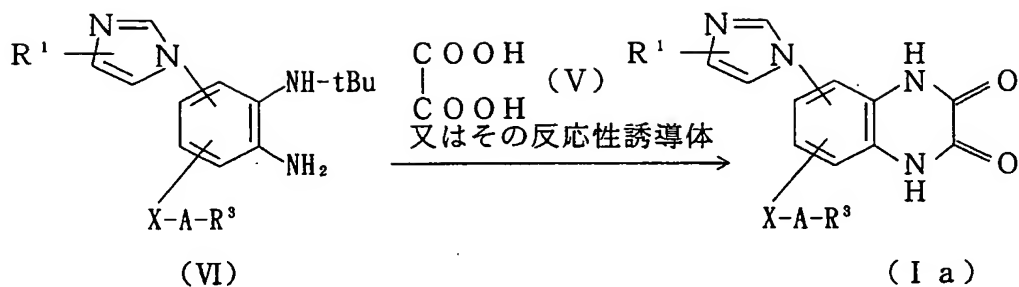
第2製法



(式中、 R^1 、 R^3 、 X 及び A は前記の意味を示す。)

本発明化合物中一般式 (I a) の化合物は、ジアミノ化合物 (IV) と、等量乃至過剰量のシュウ酸またはその反応性誘導体 (V) とを常温乃至加温下、好ましくは加熱還流下に反応させ得ることができる。シュウ酸の反応性誘導体としては、その塩類、エステル類、水和物、無水物、酸ハライド等が挙げられる。この反応は、通常水またはアルコール溶媒中で行われる。反応を促進するために、塩酸の如き酸を添加するのが好ましい。

第3製法

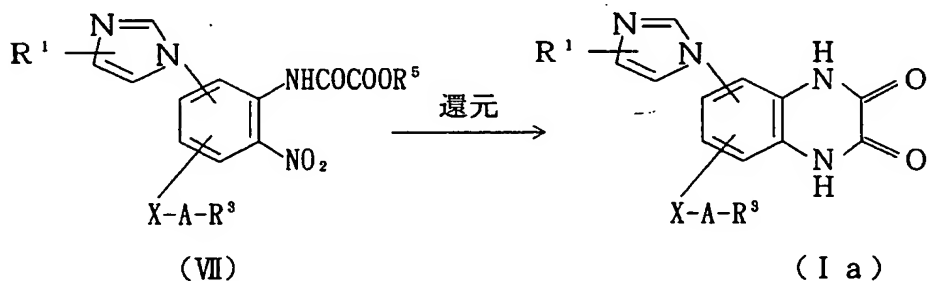


(式中、 R^1 、 R^3 、 X 及び A は前記の意味を示し、 tBu は
tert-ブチル基を意味する。)

この製造法は、第2製法の別法であり、tert-ブチルアミン化合物(VI)と等量乃至過剰量のシュウ酸またはその反応性誘導体とを水またはアルコール溶媒中、酸性下室温乃至加温下撹拌しながら反応させることにより行うことができる。

シュウ酸の反応性誘導体としては前記の通りである。

第4製法

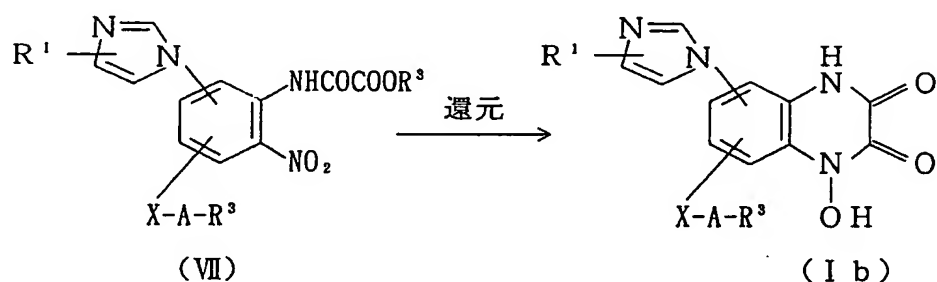


(式中、 R^1 、 R^3 、 X 及び A は前記の意味を有し、 R^5 はエステル形成基を表す。)

本発明化合物(I a)は低級アルコキサリルアミノ化合物(VII)

- を還元的に環化させることによって製造することもできる。ここに R^5 のエステル形成基はこの反応による環化を阻害しないエステル形成基であれば特に限定されないが、通常メチル基、エチル基などの低級アルキル基のものが用いられる。反応は例えばラネーニッケル、パラジウム-炭素 (Pd-C) 等の触媒の存在下化合物 (VII) の 3 倍以上量の水素ガスを作用させる常法の接触還元法、例えば塩化鉄、活性炭より調製した触媒やラネーニッケルなどの存在下ヒドラジン又はその水和物を用いる還元法により行うことができる。

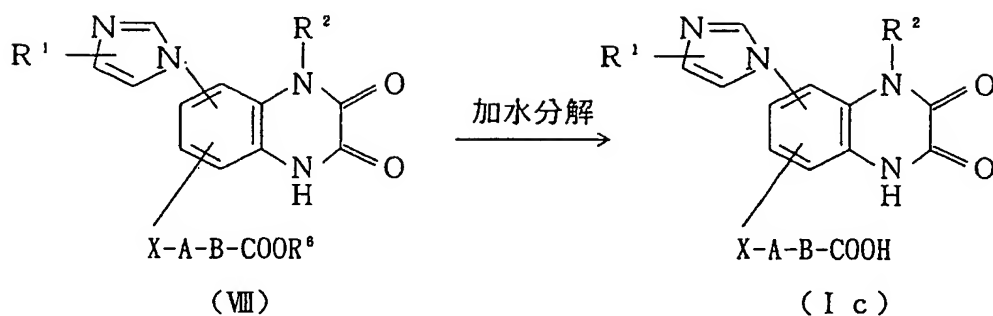
第 5 製法



(式中、 R^1 及び R^3 は前記の通りである。)

- 本発明化合物 (I b) は、低級アルコキサルルアミノ化合物 (VII) をパラジウム-炭素、酸化白金 (PtO₂)、イリジウム-炭素 (Ir-C) 等の触媒の存在下その 2 倍量の水素ガスを作用させる常法の接触還元法により得ることができ、この際反応を調節するため DMSO 等の負触媒を添加することもできる。

第6製法（加水分解）

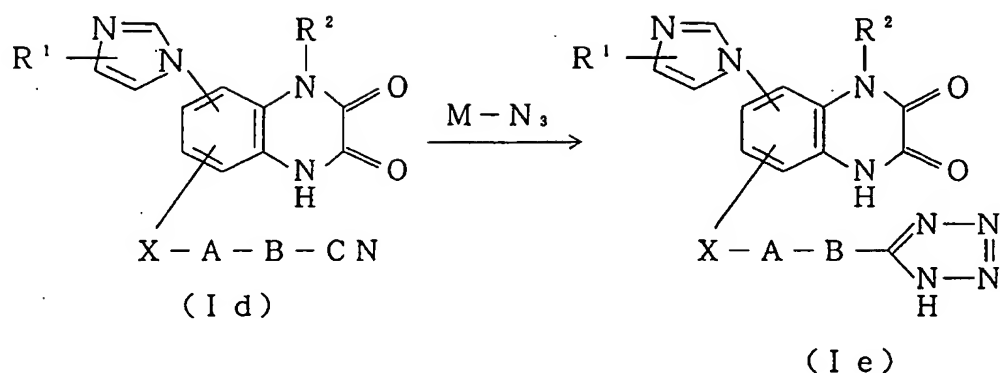


10 (式中、 R^1 、 R^2 、 X 及び A は前記の意味を有し、 B は結合又はそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、シクロアルカンジイル基、若しくは N 及び／又は S をヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環二価基を、 R^6 はエステル形成基を意味する。)

置換基として少なくとも一つのカルボキシ基を有する本発明化合物 (Ic) は、対応するエステル化合物 (VII) を加水分解して製造
15 できる。ここに、 R^6 のエステル形成基は本発明化合物を構成する低級アルキル基だけでなく、エステルを形成し、この加水分解により対応するカルボン酸を与えるものであれば特に限定はない。

加水分解は、塩酸などの酸の存在下に行う酸加水分解、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下に行うアルカリケン化のいずれを適用
20 してもよく、これらの常法に従って行なうことができる。

第7製法



- 10 (式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 A 及び B は前記の意味を有し、 M は水素原子又は金属原子を意味する。)

- 本発明化合物中少なくとも一つのテトラゾリル基を有する化合物 (I e) は、対応するニトリル化合物 (I d) を原料とするときは、これに反應對応量乃至過剰量のアジ化水素やアジ化ナトリウム、アジ化スズ化合物、アジ化ケイ素化合物、アジ化アルミニウム化合物などのアジ化金属を通常加温下に反応させて製造できる。反応は通常DMFなどの有機溶媒中に行なわれるが、 N -メチルピロリドン
- 15 を可溶化剤としたり、塩化アンモニウムなどのアンモニウム塩やトリメチルアミン、トリエチルアミンなどのアミンやその塩を添加して溶解性を改善することもできる。
- 20

(その他の製造法)

本発明化合物は、上記製造法その他、その構造の特徴を勘案して種々の常法、特に参考例記載の手法やその変法を適用して製造することもできる。

- 25 例えば、 X が $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ である化合物は、対応するハライドを、ヒドロキシ又はメルカプト化合物とを水素化ナトリウムなど

の塩基の存在下、室温乃至加温下に反応させる常法のエーテル化、

チオエーテル化によって製造できる。また、Xが $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ である化合物は対応するアミンと、対応するハライド又はスルホネートとを、
5 必要により炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、
室温乃至加温下に反応させるいわゆるN-アルキル化の常法を適用
して製造できる。置換基としてモノ又はジ低級アルキルアミノ基、
モノ又はジ低級アルキルアミノ低級アルキル基を有する化合物も、
対応する一級又は二級アミノ化合物を原料として同様のN-アルキ
10 ル化によって製造できる。

さらに、Xが $-\text{SO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である化合物は、対応する
スルフィド($-\text{S}-$)又はスルフェニル($-\text{SO}-$)化合物を、m
-クロロ過安息香酸などの有機過酸や過酸化水素、硝酸などの酸化
剤で処理する常法の酸化により製造できる。

15 置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する化合物は、対
応するカルボン酸や酸ハライドなどのその反応性誘導体と、低級ア
ルカノール又は低級アルキルハライドなどのその反応性誘導体とを
反応させる常法のエステル化により製造できる。

20 このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、
水和物、各種溶媒和物などとして単離され、精製される。本発明化
合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すこ
とにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等
通常の化学操作を適用して行なわれる。

また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分画する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

5

産業上の利用可能性

本発明化合物は、AMP A受容体に対する親和性を有しているが、AMP A受容体に対する親和性の程度の如何にかかわらず、ラット胎仔海馬神経細胞初代培養系において強力な抗カイニン酸神経細胞毒性作用を示した。ラット胎仔海馬初代培養系においてはAMP A / カイニン酸受容体のカイニン酸結合部位が神経細胞壊死を惹き起すために重要な役割を果たしていると考えられている [J. Neuroscience, 10, 693(1990)]。本発明化合物は、さらに、砂ネズミの海馬における遅発性神経細胞壊死を強力に抑制した。また、本発明化合物は、DBA / 2 マウスにおける聴原性けいれんにおいて強い抑制作用をも示した。

従って、本発明化合物は、これらの作用、特に強力な抗カイニン酸神経細胞毒性作用に基づくハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、及び脳虚血、酸素欠乏、一時的な心停止時の細胞保護、低血糖および痙攣後の神経変性あるいは精神及び運動機能の不全症等を防止するのに特に有用な薬剤である。

本発明化合物の [^3H] AMP A結合阻害活性、抗カイニン酸神経細胞毒性作用、聴原性けいれん抑制作用および神経細胞保護作用はつぎの様にして確認されたものである。

25

1) [^3H] AMPA 結合活性の測定

約 45 nM の [^3H] AMPA [2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸] と約 300 mg のラット大脳膜標本および試験化合物を含有した全量 0.5 ml の反応液を氷水中で 45 分間反応させた。キスカル酸受容体へ結合した [^3H] AMPA 量の測定は濾過法で行った。特異的結合量は全結合量のうち 10 μM キスカル酸によって置換された部分とした。試験化合物の評価は、特異的結合に及ぼす結合阻害率を求めて行った。

その結果、本発明化合物の AMPA 受容体に対する結合阻害活性は 10 nM ~ 100 μM の濃度で活性が発現した。

2) 抗カイニン酸神経細胞毒性試験

AMPA 受容体が存在する細胞は、AMPA 自身では弱い細胞毒性しか示さないが、カイニン酸 (KA) では強い細胞毒性を示す。

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性に対する作用をラット胎児海馬神経細胞初代培養系を用いて検討した。

①培養条件

胎生 18 - 20 日目のラット脳より海馬を切り出し、パパインと DNase I で酵素処理し、細胞を分散した。10% 血清を含む MEM にて細胞を浮遊し、予め poly-L-lysine で処理した 48 well のプレート上に 4×10^5 cell/cm² の濃度で播種し、24 時間後無血清培地に交換した。培地交換は、2 回/週の割合で行った。6 日以上培養した細胞を以下の実験に供した。

②カイニン酸神経細胞毒性

神経細胞毒性は、細胞死により培養液中に遊離される乳酸脱水酵素の活性値で表した。300 μM のカイニン酸を含む無血清培地に

24時間曝露したものを対照として、各化合物をそれぞれ300 μ Mのカイニン酸と同時に24時間神経細胞に作用させ、カイニン酸による神経細胞死に対する各化合物の抑制作用を評価した。

5 その結果、実施例37の化合物は、 IC_{50} 値0.20 μ Mという優れた効果を示した。

3) DBA/2マウスにおける聴原性けいれん抑制作用の測定

10 生後21-28日齢の雄性マウス10匹を防音箱に入れ、12 kHz, 120 dBの音刺激を1分間或はマウスが硬直性けいれんを起こすまで負荷した。被験化合物は0.5%メチルセルロース液に懸濁又は生理食塩水に溶解させ音刺激の15分前に腹腔内投与した。薬効はけいれん発現の有無で評価し、最小有効用量(MED)を求めた。

その結果、実施例3の化合物は、0.3 mg/kgで聴原性けいれんを抑制した。

4) 海馬における神経細胞保護作用

15 脳虚血により生じる神経細胞壊死の保護作用を砂ネズミ両側総頸動脈閉塞モデルを用いて試験した。

①操作

20 砂ネズミ(n=6)を体温低下を避けるために保温した状態でハロタン麻酔下両側総頸動脈を5分間閉塞し、動物を麻酔から回復させた。4日後に脳を摘出して切片を作製し、海馬CA₁における神経細胞損傷の程度を組織学的に検査した。

②投与方法

25 被験薬は0.5%メチルセルロース液に懸濁又は生理食塩水に溶解させ腹腔内投与した。再開通してから60分後、70分後、85分後に1回30 mg/kgずつ投与を行った。

③評価方法

組織学的な検査は光学顕微鏡下で行った。海馬C A₁ 部分の神経細胞損傷の度合を、損傷なし、軽度の壊死、中程度の壊死および完全な壊死の4段階で評価した。

5 その結果、本発明実施例23の化合物は損傷の度合はスコアで0を示し、これは100%の神経細胞保護作用を示した。

一般式(I)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

10 投与量は症状、投与対象の年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1日につき1~1000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるかまたは成人1日につき1mg~500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

20 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、
25 不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムの

5 のような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、

10 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

15

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

20

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明が実施例のものだけに限定されないことはいうまでもない。

5 本発明原料化合物中には新規な物質も含まれている。参考例を掲記し、その製法を示す。

参考例 1

a) 2-クロロ-4-ニトロフェノール 8.59 g、ヨウ化メチル 4.7 ml、炭酸カリウム 10.3 g、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード 100 mg、2-ブタノン 50 ml の混合物を 3 時間加熱還流し
10 反応させた。冷却後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。

残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をエーテルヘキサンより再結晶し、2-クロロ-4-ニトロアニソール 8.56 g を得た。

15 質量分析値 (m/z) : 187 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 4.02(3H, s), 7.01(1H, d, J=9.3), 8.17(1H, q, J=2.4, 9.3), 8.29(1H, d, J=2.4)

b) 2-クロロ-4-ニトロアニソール 4.83 g、濃塩酸 3.5 ml、
20 酸化白金 150 mg、メタノール 100 ml の混合物を、室温下、常圧水素雰囲気下 8 時間攪拌し、反応させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮、乾燥させた。残渣に、無水酢酸 3.0 ml、クロロホルム 50 ml を加え、室温下攪拌しながら、トリエチルアミン 7.9 ml を 5 分間で滴下した。

25 更に 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化アンモニウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次

洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をエーテルより再結晶し、3-クロロ-4-メトキシアセトアニリド4.70 gを得た。

質量分析値 (m/z) : 199 (M^+)

5 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 2.02(3H, s), 3.81(3H, s), 7.08(1H, d, $J=8.8$), 7.40(1H, q, $J=0.8, 8.8$), 7.77(1H, d, $J=0.8$)

c) 2.5 ml の硝酸 ($d=1.4$) 2.5 ml に、氷冷下 3-クロロ-4-メトキシアセトアニリド 1.0 g を攪拌下加えた。反応混合物を室温まで昇温させながら 2 時間攪拌し反応させた。反応混合物を氷水に加え、析出した結晶を濾取し、水洗して、減圧下乾燥し、5-クロロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド 1.11 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 244 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

15 δ : 2.34(3H, s), 3.97(3H, s), 7.73(1H, s), 8.80(1H, s)

d) 水酸化カリウム 205 mg、DMSO 5 ml、イミダゾール 347 ml の混合物に 5-クロロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド 500 mg を加え、90 °C で 1.5 時間攪拌し反応させた。反応混合物に、水を加え析出した不溶物を濾取した。濾液に、酢酸エチルを加え抽出し有機層を分離し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣と、濾取した不溶物を合わせてメタノール 50 ml、濃塩酸 3 ml と混合し、2 時間加熱還流した。

25 反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝50：1：0.1）で精製し、5-（1H-イミダゾール-1-イル）-4-メトキシ-2-ニトロアニリン223mgを得た。

5 質量分析値（ m/z ）：234（ M^+ ）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- d_6 ，TMS内部標準）

δ ：3.81(3H, s), 7.10(1H, s), 7.12(1H, s), 7.47(1H, s), 7.64(1H, s), 8.01(1H, s)

参考例2

10 水素化ナトリウム680mg（17.0mmol）をヘキサンで洗浄後、DMF 10mlにサスペンドさせ、4-ヒドロキシフタル酸ジメチル3.6g（17.0mmol）を加えた。10分後、5-フルオロ-4-（1H-イミダゾール-1-イル）-2-ニトロアセトアニリド1.5g（5.68mmol）を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液
15 を濃縮後、水を加えて粉末化し濾過した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝100：1：0.1）にて精製し、4-[2-（1H-イミダゾール-1-イル）-4-ニトロ-5-アセトアニリド]オキシフタル酸ジメチル1.63g（63%）を得た。

20 質量分析値（ m/z ）：454（ M^+ ）

核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃，TMS内部標準）

δ ：2.27(3H, s, CH₃CO), 3.90(6H, s, COOMe), 7.19-7.32(4H, m), 7.81-7.86(2H, m), 8.36(1H, s), 8.59(1H, s), 10.52(1H, s)

参考例3

25 水素化ナトリウム127mg、DMF 3ml、THF 12ml、4-ヒドロキシ安息香酸メチル484mg、5-フルオロ-4-（1H-イ

ミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド700mgを用いて、参考例2と同様に反応を行うと脱アセチル化も進行して4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロ-5-アニリノ]オキシ安息香酸メチル760mg(81%)を得た。

5 質量分析値(m/z): 355 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.86(3H, s, COOMe), 6.53(1H, s), 7.00(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, s), 7.63(2H, s), 7.91(1H, s), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, s)

10 参考例4

水素化ナトリウム121mg、DMF 8ml、THF 8ml、3-ジメチルアミノフェノール415mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド800mgを用いて、参考例2と同様に反応を行うと5-(3-ジメチルアミノフェノキシ)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-アセトアニリド982mg(85%)を得た。

15

質量分析値(m/z): 382 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 2.23(3H, s, COCH₃), 2.96(6H, s, NMe₂), 6.37-6.40(2H, m), 6.58-6.62(1H, m), 7.22(1H, s), 7.24-7.33(1H, m), 7.32-7.33(1H, m), 7.92(1H, m), 8.32(1H, s), 8.49(1H, s), 10.55(1H, s, NH)

20

参考例5

水素化ナトリウム121mg、エタノール5ml、THF 5ml、3-ヒドロキシピリジン288mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド800mgを用いて、参考例2と同様に反応を行うと、脱アセチル化も進行して4-(1

25

H-イミダゾール-1-イル)-5-(3-ピリジルオキシ)-2-ニトロアニリン 400 mg (44%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 298 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

5 δ : 6.17(1H, s), 7.17(1H, s), 7.19(1H, s), 7.36-7.43(2H, m), 7.75(1H, s), 8.25(1H, s), 8.43-8.45(1H, m), 8.52-8.54(1H, m)

参考例 6

水素化ナトリウム 121 mg、DMF 10 ml、THF 15 ml、4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミドエチル)フェノール 822
10 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 2 と同様に反応を行うと 5-[4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミドエチル)フェノキシ]-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 1.56 g (100%) を得た。

15 質量分析値 (m/z) : 516 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.18(3H, s, COCH₃), 2.84-2.88(2H, m), 3.44-3.50(2H, m), 5.10(2H, s), 7.00(1H, s), 7.02(1H, s), 7.24-7.34(9H, m), 7.89(1H, s), 8.32(1H, s), 8.40(1H, s)

20 参考例 7

水素化ナトリウム 121 mg、DMF 2 ml、THF 8 ml、2-メトキシカルボニルチオフェノール 416 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 2 と同様に反応を行うと、脱アセチル化も進行
25 して 2-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロ-5-アニリノ]チオキシ安息香酸メチル 813 mg (72%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 370 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 3.80(3H, s, COOMe), 6.93(1H, s), 7.00(1H, s), 7.22(1H, s),
7.27-7.30(1H, m), 7.40-7.45(1H, m), 7.51-7.56(1H, m), 7.65(1H, s),
7.84-7.88(1H, m), 7.97(1H, s)

5

参考例 8

水素化ナトリウム 121 mg、DMF 6 ml、THF 10 ml、2-ヒ
ドロキシ安息香酸メチル 393 mg、5-フルオロ-4-(1H-イ
ミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mgを用
いて、参考例 2 と同様に反応を行って 2-[2-(1H-イミダゾ
ール-1-イル)-4-ニトロ-5-アセトアニリド] オキシ安息
香酸メチル 1.19 g (100%) を得た。

10

質量分析値 (m/z) : 397 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 2.20(3H, s, COCH₃), 3.79(3H, s, COOMe), 7.16-7.18(2H, m), 7
.22(1H, s), 7.41-7.46(2H, m), 7.66-7.71(1H, m), 8.06(1H, s), 8.1
2-8.15(1H, m), 8.22(1H, s), 8.35(1H, s), 10.60(1H, s)

15

参考例 9

水素化ナトリウム 95 mg (2.37 mmol) をヘキサンで洗浄後、D
MF 5 ml にサスペンドさせ、氷冷下参考例 3 で得られた 4-[5-
アミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェ
ニル] オキシ安息香酸メチル 0.65 mg を加えた。15 分後ジエチル
オキザレート 0.6 ml (4.10 mmol) を加えゆっくりと室温まで昇
温後、終夜攪拌した。反応液に水を加えた後酢酸エチルで抽出、有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮乾
固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

20

25

出溶媒；クロロホルム）で精製し、4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロ-5-エチルオギザリルアニリド]オキシ安息香酸メチル500mg(60%)を得た。

質量分析値(m/z) : 455 (M⁺+1)

5 核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.42(3H, t), 3.93(3H, s, COOMe), 4.44(2H, q), 7.15(1H, d, J=6.8Hz), 7.23(1H, s), 7.31(1H, s), 7.91(1H, s), 8.14(1H, d, J=6.8Hz), 8.43(1H, s), 8.53(1H, s), 12.09(1H, s)

参考例10

10 アルゴン気流下室温で、水素化ナトリウム121mg(3.03mmol)をTHF10mlに懸濁させ、m-ヒドロキシ安息香酸メチル461mg(3.03mmol)とDMF6mlを加えた。5分後、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド800mg(3.03mmol)を加え、同温で30分、60℃で1時間
15 攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水=100：1：0.1)で精製し、3-[[5-アセ
20 トアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]安息香酸メチル1.20g(100%)を得た。

質量分析値(m/z) : 396 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.24(3H, s), 3.92(3H, s), 7.22(1H, s), 7.30-7.33(2H, m), 7.54(1H, t, J=7.8Hz), 7.80(1H, t, J=2.4Hz), 7.89(1H, s), 7.97(1H, d, J=7.8Hz), 8.36(1H, s), 8.48(1H, s), 10.58(1H, s)

25

参考例 1 1

水素化ナトリウム 121 mg、THF 10 ml、DMF 3 ml、4-メルカプト安息香酸メチル 509 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 10 と同様に反応を行い、4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]チオ]安息香酸メチル 963 mg (77%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 413 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

10 δ : 2.22(3H, s), 3.94(3H, s), 7.14(1H, s), 7.23(1H, s), 7.54(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67(1H, s), 8.11(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17(1H, s), 8.56(1H, s), 10.43(1H, s)

参考例 1 2

15 水素化ナトリウム 121 mg、THF 10 ml、DMF 4 ml、2-メルカプトイミダゾール 303 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて参考例 10 と同様に反応を行い、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]-2-ニトロアセトアニリド 737 mg (71%) を得た。

20 質量分析値 (m/z) : 444 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.01(3H, s), 7.03(1H, s), 7.17(1H, s), 7.24(1H, s), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.96(1H, s), 8.01(1H, s), 10.43(1H, s), 13.04(1H, s)

25 参考例 1 3

THF 10 ml、DMF 4 ml、5-メルカプト-1-メチルテトラ

ゾールナトリウム・1水塩 419 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 10 と同様に反応を行い、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオ]-2-ニトロアセトアニリド 340 mg (31%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 360 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.06(3H, s), 3.94(3H, s), 7.13(1H, s), 7.46-7.48(1H, m), 7.51(1H, s), 7.97(1H, s), 8.11(1H, s), 10.44(1H, s)

10 参考例 14

水素化ナトリウム 121 mg、THF 15 ml、DMF 1 ml、3-メルカプト-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール 400 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 10 と同様に反応を行い、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)チオ]-2-ニトロアセトアニリド 1.055 g (93%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 376 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

20 δ : 2.29(3H, s), 2.82(3H, s), 7.12(1H, s), 7.21(1H, s), 7.64(1H, s), 8.22(1H, s), 8.98(1H, s), 10.40(1H, s)

参考例 15

アルゴン気流下室温で、水素化ナトリウム 121 mg (3.03 mmol) を THF 10 ml に懸濁させ、フェノール 285 mg (3.03 mmol) と DMF 6 ml を加えた。5 分後、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg (3.03

- mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に、3N塩酸3ml、メタノール3mlを加え2時間半加熱下還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を
5 分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水=100：1.5：0.15）で精製し、4-（1H-イミダゾール-1-イル）-2-ニトロ-5-フェノキシアニリン888mg（9.9%）を得た。
- 10 質量分析値（m/z）：296（M⁺）
核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆，TMS内部標準）
δ：6.37(1H, s)，7.04(1H, s)，7.24(1H, s)，7.25(2H, d, J=0.9Hz)，7.32(2H, t, J=10Hz)，7.50(2H, d-t, J=0.9, 10Hz)，7.62(2H, bs)，7.96(1H, s)，8.01(1H, s)
- 15 参考例16
a) 氷冷下、60%硝酸8mlに、攪拌下、4-〔（4-アセトアミノ-2-フルオロフェニル）オキシ〕吉草酸メチル3.30g（11.6mmol）を加えた。反応混合物の内温を室温まで上昇させ、10分間攪拌した。反応混合物を、氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。
- 20 有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で、順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸=5：1）で精製し、4-〔（4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル）オキシ〕吉草酸メチル3.21g（8.6%）を得た。
- 25 質量分析値（m/z）：328（M⁺）

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.83-1.92(4H, m), 2.28(3H, s), 2.42(2H, t, d=6.8Hz), 3.69(3H, s), 4.08(2H, t, J=5.8Hz), 7.79(1H, d, J=4.6Hz), 8.66(1H, d, J=3.2Hz), 10.38(1H, s)

- 5 b) 4-[(4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)オキシ]吉草酸メチル 1.97 g (6.01 mmol)、イミダゾール (14.4 mmol)、ベンゼン 20 ml の混合物を 20 時間、加熱還流した。冷却後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール: 濃アンモニア水 = 100:2:0.2) で精製し、4-[[4-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロフェニル]オキシ]吉草酸メチル 2.22 g (98%) を得た。
- 10

- 15 質量分析値 (m/z) : 376 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.74-1.81(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 2.33(3H, s), 2.38(2H, t, d=7.4Hz), 4.12(2H, t, d=4.3Hz), 7.19(1H, s), 7.36(1H, s), 7.85(1H, s), 8.02(1H, s), 8.89(1H, s), 10.29(1H, s)

- 20 参考例 17

- a) 60%硝酸 20 ml、クロロホルム 20 ml の混合物に、内温 5℃ 以下で攪拌下、N-[3-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メトキシ]フェニル]オキサミン酸エチル 2.01 g (5.34 mmol) を加え同温で 10 分間、10℃ 以下で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無
- 25

水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝100：0.5：0.05）で精製し、
5 N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メトキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル2.05 g（91%）を得た。

質量分析値 (m/z) : 421 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

10 δ : 1.45(3H, t, J=6.8Hz), 3.93(3H, s), 4.41(2H, q, J=6.8Hz), 5.26(2H, s), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=8.3Hz), 8.08(2H, d, J=8.3Hz), 8.72(2H, d, J=8.3Hz), 11.93(1H, s)

15 b) N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メトキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル2.03 g (4.83 mmol)、イミダゾール658 mg (9.67 mmol)、ベンゼン45 mlを用いて、参考例16のb)項と同様な操作で、N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メトキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル1.83 g (81%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 468 (M^+)

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.46(3H, t, J=6.8Hz), 3.93(3H, s), 4.47(2H, q, J=6.8Hz), 5.29(2H, s), 7.22(1H, s), 7.38(1H, s), 7.42(1H, s), 7.44(1H, s), 8.04(2H, d, J=8.5Hz), 8.06(2H, d, J=8.6Hz), 8.97(1H, s), 11.87(1H, s)

参考例18

25 a) 2-[(4-アセトアミノ-2-フルオロフェニル)オキシ]酢酸エチル2.25 g (8.81 mmol)、60%硝酸15 mlを用いて参

考例16のa)項と同様な方法を用いて、2-[(4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)オキシ]酢酸エチル2.40g(91%)を得た。

質量分析値(m/z): 300 (M⁺)

5 核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.32(3H, t, J=15Hz), 2.29(3H, s), 2.29(2H, t, d=15Hz), 4.73(2H, s), 7.82(1H, d, J=8.3Hz), 8.71(1H, d, J=13.2Hz), 10.40(1H, s)

b) 2-[(4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)オキシ]酢酸エチル2.40g(7.99mmol)、イミダゾール1.20g(17.6mmol)、ベンゼン40mlを用いて、参考例16の10 b)項と同様な操作で、2-[(4-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロフェニル)オキシ]酢酸エチル2.69g(97%)を得た。

質量分析値(m/z): 348 (M⁺)

15 核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.32(3H, t, J=7.3Hz), 2.31(3H, s), 4.29(2H, q, J=7.3Hz), 4.76(2H, s), 7.21(1H, s), 7.46(1H, s), 7.80(1H, s), 8.12(1H, s), 8.95(1H, s), 10.32(1H, s)

参考例19

20 a) 4-[(4-アセトアミノ-2-フルオロフェニル)オキシ]酪酸エチル3.11g(11.0mmol)、60%硝酸20mlを用いて参考例16のa)項と同様な方法を用いて、4-[(4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)オキシ]酪酸エチル3.25g(90%)を得た。

25 質量分析値(m/z): 329 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.17(2H, d-t, J=6.6, 7.0Hz), 2.25(3H, s), 2.55(2H, t, J=7.0Hz), 4.10-4.19(4H, m), 7.80(1H, d, J=8.3Hz), 8.65(1H, d, J=13.2Hz), 10.37(1H, s)

5 b) 4-[(4-アセトアミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)オキシ]酪酸エチル 2.30 g (7.01 mmol)、イミダゾール 1.16 g (17 mmol)、ベンゼン 30 mlを用いて、参考例 16 の b) 項と同様な操作で、4-[(4-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロフェニル)オキシ]酪酸エチル 2.03 g (77%)を得た。

10 質量分析値 (m/z) : 376 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 2.16(2H, d-t, J=6.8, 7.1Hz), 2.03(3H, s), 2.46(2H, t, J=7.1Hz), 4.11-4.19(4H, m), 7.20(1H, s), 7.35(1H, s), 7.88(1H, s), 8.00(1H, s), 8.90(1H, s), 10.30(1H, s)

15 参考例 20

a) 水-メタノール浴中、濃硫酸 15 ml に、N-[3-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)チオ]フェニル]オキサミン酸エチル 1.00 g (2.65 mmol)を加えた。攪拌下、発煙硝酸 0.4 mlを滴下した。同温で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水に
20 20 あけ、クロロホルムで抽出した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; クロロホルム: メタノール: アンモニア水=100:0.25:0.025)で精製し、N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルフェニル]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 977 mg (84%)を得た。
25

質量分析値 (m/z) : 439 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 1.45(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.93(3H, s), 4.47(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.83(2H, d, $J=13.3$ Hz), 8.15-8.18(1H, m), 8.70(1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.87(1H, d, $J=7.1$ Hz), 12.15(1H, s)

5

b) N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルフェニル]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル

947 mg (2.16 mmol)、イミダゾール 294 mg (4.32 mmol)、

ベンゼン 30 ml を用いて、参考例 16 の b) 項と同様な操作で、N

10

-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルフェニル]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 580 mg (55%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 487 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

15

δ : 1.45(3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.90(3H, s), 4.47(2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.09-7.13(2H, m), 7.31(1H, s), 7.64(1H, s), 7.98(1H, dd, $J=1.9, 6.8$ Hz), 8.86(1H, s), 9.13(1H, s), 12.10(1H, s)

参考例 21

20

a) N-[3-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)オキシ]フェニル]オキサミン酸エチル 2.0 g (5.54 mmol)、クロロホルム 30 ml の混合物に、氷冷下 60% 硝酸 15 ml を加え攪拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、発煙硝酸 0.3 ml を滴下し、1 時間半攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ク

25

ロロホルム：メタノール：アンモニア水＝100：0.5：0.05）
で精製し、N－[3－フルオロ－4－[(4－メトキシカルボニル
フェニル)オキシ]－6－ニトロフェニル]オキサミン酸エチル
1.72 g (77%)を得た。

5 質量分析値 (m/z) : 407 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.47(3H, t, $J=7.9$ Hz), 3.92(3H, s), 4.48(2H, q, $J=7.9$ Hz), 7.
02(2H, dt, $J=2.5, 10$ Hz), 8.06(2H, dt, $J=2.5, 10$ Hz), 8.11(1H, d, $J=11$
.8Hz), 8.83(1H, d, $J=12.7$ Hz), 12.01(2H, s)

10 b) N－[3－フルオロ－4－[(4－メトキシカルボニルフェニ
ル)オキシ]－6－ニトロフェニル]オキサミン酸エチル1.70 g
(4.18 mmol)、イミダゾール627 mg (9.20 mmol)、ベンゼン
25 mlを用いて、参考例16のb)項と同様な操作で、N－[5－
15 (1H－イミダゾール－1－イル)－4－[(4－メトキシカルボ
ニルフェニル)オキシ]－2－ニトロフェニル]オキサミン酸エチ
ル1.69 g (89%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 454 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

20 δ : 1.47(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.92(3H, s), 4.49(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.
99-7.03(2H, m), 7.19(1H, s), 7.37(1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.02(1H, s), 8
.06(1H, s), 8.07(1H, d, $J=10$ Hz), 9.10(1H, s), 11.95(1H, s)

参考例22

25 アルゴン気流下、水素化ナトリウム75 mg (1.87 mmol)、TH
F 5 ml、エタノール10 mlの混合物に、氷冷下、メルカプト酢酸エ
チル205 μ l (1.87 mmol)を加え攪拌した。5分後、5－フル
オロ－4－(1H－イミダゾール－1－イル)－2－ニトロアセト

アニリド 449 mg (1.70 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。
反応液を減圧下濃縮し、残渣に、酢酸エチル、水を加えて抽出した。
有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸ナトリウム乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を
5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：
メタノール：濃アンモニア水＝75：1：0.1）で精製し、2-
[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-
4-ニトロフェニル]チオ]酢酸エチル 540 mg (88%) を得た。
質量分析値 (m/z) : 365 ($M^+ + 1$)

10 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)
 δ : 1.30(3H, t, $J=7$ Hz), 2.34(3H, s), 3.78(2H, s), 4.25(2H, q, $J=$
7Hz), 7.13(1H, s), 7.24(1H, s), 7.66(1H, s), 8.13(1H, s), 8.97(1
H, s), 10.61(1H, s)

参考例 23

15 水素化ナトリウム 227 mg、THF 10 ml、エタノール 10 ml、
シクロペンタンチオール 638 μ l、5-フルオロ-4-(1H-
イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 1.50 g を
用いて、参考例 10 と同様に反応を行い、4-(1H-イミダゾー
ル-1-イル)-5-(シクロペンチル)チオ-2-ニトロアニリ
20 ン 1.643 g (95%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 304 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

25 δ : 1.56-1.68(4H, m), 1.70-1.76(2H, m), 2.11-2.17(2H, m), 3.4
9-3.55(1H, m), 6.40(2H, bs), 6.67(1H, s), 7.03(1H, s), 7.19(1H, s
) , 7.57(1H, s), 8.01(1H, s)

参考例 2 4

a) 氷冷下、60%硝酸 7 ml に、3-フルオロ-4-ベンジルオキシ
シアセトアニリド 1.27 g (4.89 mmol) を加え攪拌した。反応混
合物を室温まで昇温させ、10 分間攪拌した。反応混合物を氷水に
5 あけ、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナ
トリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝3
：1：1）で精製し、5-フルオロ-4-ベンジルオキシ-2-ニ
10 トロアセトアニリド 1.37 g (92%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 304 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.30(3H, s), 5.17(2H, s), 7.33-7.45(5H, m), 7.87(1H, d, $J=8$
Hz), 8.68(1H, d, $J=14$ Hz), 10.37(1H, s)

15 b) 5-フルオロ-4-ベンジルオキシ-2-ニトロアセトアニリ
ド 1.33 g (4.37 mmol)、イミダゾール 655 mg (9.61 mmol)、
ベンゼン 20 ml を用いて、参考例 16 の b) 項と同様な操作で、5
- (1H-イミダゾール-1-イル) -4-ベンジルオキシ-2-
ニトロアセトアニリド 1.29 g (84%) を得た。

20 質量分析値 (m/z) : 353 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.06(3H, s), 5.30(2H, s), 7.09(1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.32-7.45(
5H, m), 7.57(1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.69(1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.91(1H, s), 8
.06(1H, s), 10.23(1H, s)

25 参考例 2 5

室温アルゴン気流下、水素化ナトリウム 0.46 g (60%, 12

mmol) をヘキサンで洗浄後、DMF 20 ml の混合物とし、攪拌しながら 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル 1.93 g (9.84 mmol) を加えた。水素ガスの発生が止まった後、氷冷下、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-ニトロアセト
5 アニリド 1.2 g (4.55 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温した。1 時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、得られた残渣を、水で洗浄すると 4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-3-メトキシ安息香酸エチル 1.59 g (80%) を得た。

10 質量分析値 (m/z) : 440 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.34(3H, t), 2.02(3H, s), 3.83(3H, s), 4.35(2H, q), 7.11(1H, s), 7.18(1H, s), 7.46(1H, d), 7.46-7.71(3H, m), 8.11(1H, s), 8.21(1H, s), 10.29(1H, s)

15 参考例 26

室温アルゴン気流下、水素化ナトリウム 0.46 g (60%, 12 mmol) をヘキサンで洗浄後、DMF 20 ml の混合物とし、攪拌しながら 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール 1.58 g (9.86 mmol) を加えた。水素ガスの発生が止まった後、氷冷下、
20 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 2.0 g (7.57 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温した。1 時間後、反応混合物に水を加え酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア = 25:1:0.1) にて精製し 5-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキ

シ] - 4 - (1H-イミダゾール-1-イル) - 2-ニトロアセト
アニリド2.7g (88%)を得た。これを1N塩酸50ml溶液とし
2時間還流した。反応液を氷冷し生じた結晶を濾取すると5-[4
- (1H-イミダゾール-1-イル) フェノキシ] - 4 - (1H-
イミダゾール-1-イル) - 2-ニトロアニリン・2塩酸塩を2.7
5 g (93%)得た。

質量分析値 (m/z) : 362 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 6.54(1H, s), 7.58-7.61(2H, m), 7.87(3H, m), 7.95(1H, s), 8
10 .01(1H, t), 8.04(1H, t), 8.12(1H, t), 8.35(1H, d), 8.51(1H, s), 9
.61(1H, s), 9.86(1H, s)

参考例27

水素化ナトリウム0.57g (60%, 14.3mmol)をTHF10
ml、DMF20mlの混合物とし、攪拌しながら4-ヒドロキシー2
15 -クロロ安息香酸エチル2.70g (13.5mmol)を加えた。水素ガ
スの発生が止まった後、4-(1H-イミダゾール-1-イル) -
5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド3.00g (11.4mmol)
を加え60℃まで昇温した。2時間30分後、反応混合物を減圧下
濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸
20 ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を、シリ
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[5-アセトア
ミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル) - 4-ニトロフェニ
ル] オキシ] - 2-クロロ安息香酸エチル1.10g (22%)を得
た。

25 質量分析値 (m/z) : 445 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.40(3H, t), 2.29(3H, s), 4.39(2H, q), 7.02(1H, dd), 7.14(1H, d), 7.20-7.27(2H, m), 7.83(1H, s), 7.96(1H, d), 8.37(1H, s), 8.63(1H, s), 10.55(1H, s)

参考例 28

5 水素化ナトリウム 121 mg、THF 10 ml、DMF 3 ml、4-ヒドロキシベンゾニトリル 361 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg を用いて、参考例 15 と同様に反応を行い、4-[[5-アミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]ベンゾニトリル 875 mg (90%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 321 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

15 δ : 6.54(1H, s), 6.70(1H, s), 7.40(2H, d-t, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.45(1H, s), 7.67(2H, s), 7.90(1H, s), 7.95(2H, d-t, $J=2.0, 9.0$ Hz), 8.12(1H, s), .

参考例 29

20 水素化ナトリウム 81 mg、THF 30 ml、DMF 15 ml、5-ヒドロキシインドール-2-カルボン酸メチル 386 mg、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 534 mg を用いて、参考例 2 と同様に反応を行い、5-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]インドール-2-カルボン酸メチル 888 mg (100%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 435 (M^+)

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.19(3H, s), 3.95(3H, s), 7.07(1H, d-d, $J=1.9, 8.0$ Hz), 7.19

(1H, s), 7.67(2H, s), 7.90(1H, s), 7.24-7.27(2H, m), 7.36(1H, s),
7.41(1H, d, J=1.9Hz), 7.48(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 8.34(1H,
s), 8.43(1H, s), 9.24(1H, s), 10.58(1H, s),.

参考例 3 0

- 5 a) 60%硝酸 15 ml、発煙硝酸 0.5 ml、クロロホルム 70 ml、N-
[3-フルオロ-4-(4-シアノフェノキシ)フェニル]オキザ
ザミン酸エチル 2.535 g (7.72 mmol) を用いて、参考例 17 の
a) 項と同様の操作で、N-[5-フルオロ-4-(4-シアノフ
10 ェノキシ)-2-ニトロフェニル]オキザミン酸エチル 2.29 g
(79%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 373 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

- δ : 1.47(3H, t, J=7.3Hz), 4.49(2H, q, J=7.3Hz), 7.06(2H, d, J=9.
15 1Hz), 7.68(2H, d, J=9.1Hz), 8.16(1H, d, J=7.1Hz), 8.86(1H, d, J=12
.2Hz), 7.41(1H, d, J=1.9Hz), 7.48(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 8
.34(1H, s), 12.02(1H, s),.

- b) N-[5-フルオロ-4-(4-シアノフェノキシ)-2-ニ
トロフェニル]オキザミン酸エチル 2.29 g (6.12 mmol)、イミ
ダゾール 920 mg、トルエン 25 ml を用いて、参考例 16 の b) の
20 項と同様の操作で、N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)
-4-(4-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]オキザミ
ン酸エチル 1.62 g (63%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 422 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

- 25 δ : 1.47(3H, t, J=1.7Hz), 4.48(2H, q, J=1.7Hz), 7.04(2H, d, J=9.
2Hz), 7.18(1H, s), 7.34(1H, s), 7.66(2H, d, J=9.2Hz), 7.97(1H, s)

, 8.13(1H, s), 9.13(1H, s), 12.00(1H, s),.

参考例 3 1

5 a) 60%硝酸 20 ml、発煙硝酸 0.5 ml、クロロホルム 60 ml、N-
[3-フルオロ-4-ベンジルオキシフェニル] オキサミン酸エ
チル 4.177 g (13.0 mmol) を用いて、参考例 17 の a) 項と同
様の操作で、N-[5-フルオロ-4-ベンジルオキシ-2-ニト
ロフェニル] オキサミン酸エチル 4.48 g (95%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 362 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

10 δ : 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 4.47(2H, q, J=7.0Hz), 5.20(2H, s), 7.
33-7.45(5H, m), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, d, J=11.8Hz), 11.9
1(1H, s),.

15 b) N-[5-フルオロ-4-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニ
ル] オキサミン酸エチル 1.28 g (3.53 mmol)、イミダゾール
505 mg、トルエン 20 ml を用いて、参考例 16 の b) の項と同様
の操作で、N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ベン
ジルオキシ-2-ニトロフェニル] オキサミン酸エチル 818 mg
(57%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 410 (M⁺)

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.46(3H, t, J=7.0Hz), 4.47(2H, q, J=7.0Hz), 5.24(2H, s), 7.
18(1H, s), 7.34-7.42(6H, m), 8.056(1H, s), 8.061(1H, s), 8.95(1H
, s), 12.13(1H, s),.

参考例 3 2

25 水素化ナトリウム 0.34 g (60%, 8.5 mmol) を THF 10 ml
の懸濁液とし、攪拌しながら 4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸

エチル 1.55 g (8.5 mmol) の DMF 溶液 30 ml を加えた。水素ガスの発生が止まった後、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 2.00 g (7.6 mmol) を加え、80℃に昇温した。40分後、反応混合物を減圧下濃縮し、
5 得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を、シリカゲルコラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-3-メチル安息香酸エチル 3.4 g (100%) を得た。

10 質量分析値 (m/z) : 425 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.40(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.03(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.90(1H, s), 7.95-7.97(1H, m), 8.02(1H, s), 8.37(2H, m), 10.57(1H, s).

15 参考例 33

水素化ナトリウム 0.34 g (60%, 8.5 mmol) を THF 10 ml の懸濁液とし、攪拌しながら 4-ヒドロキシー-3-クロロ安息香酸エチル 1.70 g (8.5 mmol) の DMF 溶液 30 ml を加えた。水素ガスの発生が止まった後、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 2.00 g (7.6 mmol) を加え、80℃に昇温した。40分後、反応混合物を減圧下濃縮し、
20 得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を、シリカゲルコラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-3-クロロ安息香酸エチル 3.34 g (99%) を得た。
25

質量分析値 (m/z) : 444 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.41(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.22(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23(1H, s), 7.36(1H, s), 7.95(1H, s), 8.05(1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.22(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.37(1H, s), 8.39(1H, s), 10.60(1H, s).

参考例 34

水素化ナトリウム 0.25 g (60%, 6.3 mmol) を THF 5 ml の懸濁液とし、攪拌しながら 4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチル 1.14 g (8.5 mmol) の DMF 溶液 20 ml を加えた。水素ガスの発生が止まった後、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 1.50 g (5.7 mmol) を加え、80℃に昇温した。40分後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-3-メトキシ安息香酸メチル 3.4 g (62%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 427 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.26(3H, s), 3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 6.65(1H, dd, $J=1.8, 8.5$ Hz), 6.71(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.21(1H, s), 7.26(1H, s), 7.86(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.35(1H, s), 8.60(1H, s), 10.51(1H, s).

参考例 35

N-[[5-フルオロ-4-[(4-エトキシカルボニルフェニル)オキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 2.00 g (4.5

mmol)、4-メチルイミダゾール0.80 g (0.98 mmol)のベンゼン溶液30 mlを3時間加熱還流した。冷却後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-エトキシカルボニルフェニル)オキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル1.20 g (53%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 483 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.40(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.47(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.49(1H, q, $J=7.1$ Hz), 7.01(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.03(1H, s), 7.95(1H, s), 8.02(1H, s), 8.07(2H, d, $J=9.0$ Hz), 9.06(1H, s).

参考例 36

a) 氷-メタノール浴中、N-[3-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルホニル]フェニル]オキサミン酸エチル1.29 g (3.2 mmol)の濃硫酸溶液20 mlに、発煙硝酸0.5 mlを滴下した。30分攪拌した後、反応混合物を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルホニル]フェニル]オキサミン酸エチル0.90 g (63%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 455 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 3.96(3H, s), 4.47(2H, q, J=7.0Hz), 8.11(2H, d, J=8.0Hz), 8.23(2H, d, J=8.0Hz), 8.74(1H, d, J=11.7Hz), 9.10(1H, d, J=7.8Hz), 12.23(1H, s).

- 5 b) N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルホニル]フェニル]オキサミン酸エチル0.87g (1.9mmol)、イミダゾール260mgのDMF溶液30mlを100℃で一昼夜加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルホニル]フェニル]オキサミン酸エチル650mg (68%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 503 (M⁺)

- 15 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.46(3H, t, J=7.0Hz), 3.94(3H, s), 4.47(2H, q, J=7.0Hz), 5.24(2H, s), 7.18(1H, s), 7.34-7.42(6H, m), 8.056(1H, s), 8.061(1H, s), 8.95(1H, s), 12.13(1H, s).

参考例37

- 20 氷-メタノール浴中、N-[3-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニル-2-ピリジル)オキシ]フェニル]オキサミン酸エチル0.77g (2.1mmol)の濃硫酸溶液10mlに、発煙硝酸0.3mlを滴下した。30分攪拌した後、反応混合物を氷水にあげ、沈澱を濾過した。沈澱物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。
25 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニ

ルー2-ピリジル) オキシ] フェニル] オキサミン酸エチル0.79 g (91%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 408 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

5 δ : 1.47(3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.89(3H, s), 4.50(2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.67(1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.97(1H, dd, $J=2.4, 9.8$ Hz), 8.13(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.45(1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.91(1H, d, $J=12.2$ Hz), 12.23(1H, s).

実施例 1

10 5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メトキシ-2-ニトロアニリン526 mg、濃塩酸3 ml、酸化白金120 mg、メタノール50 mlの混合物を、室温下、常圧水素雰囲気下、2.5時間攪拌し、反応させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。

15 得られた残渣に酢酸404 mg、3N塩酸10 mlを加え20分間加熱還流した。冷却後、生じた結晶を濾取し3N塩酸、水、メタノールで順次洗浄した後、減圧下乾燥して6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メトキシキノキサリン-2, 3(1H, 4H)-ジオン・塩酸塩343 mgを得た。

実施例 2

20 5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド566 mg、DMF 5 mlの混合物に、室温下、メチルメルカプタンナトリウム水溶液(30%) 3 mlを加え、1時間攪拌し、更に60℃で1時間攪拌し、反応させた。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチル-ジクロロメタンの混合溶媒で抽出した。

25 有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に、THF 10 ml、エタノール30 ml、

濃塩酸 1 ml、10%パラジウム炭素 200 mgを加え、室温下、常圧水素雰囲気下、3時間攪拌し反応させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に蔞酸 385 mg、3 N塩酸 4 mlを加え、30分間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、3 N塩酸、
5 水、メタノールで洗浄し減圧下乾燥して、6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルチオキノキサリン-2,3-(1H,4H)-ジオン・塩酸塩 390 mgを得た。

実施例 3

5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニ
10 トロアセトアニリド 650 mg、メチルアミン 40%メタノール溶液 10 mlの混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸 12 mlを加え30分間加熱還流した。冷却後減圧下濃縮した。

得られた残渣に濃塩酸 1 ml、メタノール 60 ml、酸化白金 100
15 mgを加え、室温で常圧水素雰囲気下8時間攪拌し、反応させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、蔞酸 567 mg、3 N塩酸 12 mlを加え、20分間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-N-メチ
20 ルアミノキノキサリン-2,3-(1H,4H)-ジオン・塩酸塩 190 mgを得た。

実施例 4

4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロ-5
-アセトアニリド] オキシフタル酸ジメチル 620 mgを4 N塩酸 6
25 mlに溶解させ100℃で終夜攪拌した。反応液を濃縮後メタノール水(50%, 6 ml)に溶解させ10%パラジウム炭素 130 mgを加

えて、常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後 4 N 塩酸 5 ml に溶解させ、蔞酸 240 mg を加え、3 時間還流した。反応液を濃縮し、HP-20 レジンで精製し 4-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン-7-イル]オキシフタル酸 360 mg (64%) を得た。

実施例 5

4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロ-5-アニリノ]オキシ安息香酸メチル 742 mg、濃塩酸 1 ml、メタノール 15 ml、10%パラジウム炭素 100 mg を用いて実施例 4 と同様に常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後、3 N 塩酸 10 ml、蔞酸 300 mg を用いて実施例 4 と同様に処理して 4-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン-7-イル]オキシ安息香酸 472 mg (62%) を得た。

実施例 6

5-(3-ジメチルアミノフェノキシ)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 960 mg、3 N 塩酸 5 ml、メタノール 3 ml を用いて、脱アセチル化し、つづいて 10%パラジウム炭素 200 mg、3 N 塩酸 5 ml、メタノール 40 ml を用いて実施例 4 と同様に常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後、3 N 塩酸 5 ml、蔞酸 454 mg を用いて実施例 4 と同様に処理して 6-(3-ジメチルアミノフェノキシ)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン 994 mg (89%) を得た。

実施例 7

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(3-ピリジルオキシ)-2-ニトロアセトアニリド 380 mg、3 N 塩酸 3 ml、メタ

ノール 4 0 ml、1 0 %パラジウム炭素 1 0 0 mgを用いて実施例 4 と同様に常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後、3 N塩酸 1 0 ml、蔞酸 2 3 0 mgを用いて実施例 4 と同様に処理して 6 - (1 H-イミダゾール-1-イル)-7-(3-ピリジルオキシ)-2, 3 (1 H, 4 H)-キノキサリンジオン 4 0 9 mg (7 2 %)を得た。

实施例 8

5 - [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミドエチル) フェ
ノキシ] - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ニトロア
セトアニリド 1.56 g、3 N 塩酸 6 ml、メタノール 10 ml を用いて、
10 脱アセチル化し、つづいて 10% パラジウム炭素 250 mg、3 N 塩
酸 8 ml、メタノール 60 ml を用いて実施例 4 と同様に常圧常温下水
素添加した。反応液を濃縮後、3 N 塩酸 10 ml、蔞酸 550 mg を用
いて実施例 4 と同様に処理して 6 - [4 - (2 - アミノエチル) フェ
15 H, 4 H) - キノキサリンジオン 1.20 g (87%) を得た。

实施例 9

2 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロ - 5 - アニリノ] チオキシ安息香酸メチル 780 mg、3 N 塩酸 3 ml、メタノール 40 ml、10% パラジウム炭素 150 mg を用いて実施例 4 と同様に常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後、3 N 塩酸 4 ml、蔞酸 500 mg を用いて実施例 4 と同様に処理して 2 - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオン - 7 - イル] チオキシ安息香酸 521 mg (56%) を得た。

实施例 10

25 2 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロ - 5
- アセトアニリド] オキシ安息香酸メチル 1.19 g、3 N 塩酸 8 ml、

メタノール 5 ml を用いて脱アセチル化し、つづいて 3 N 塩酸 3 ml、
メタノール 40 ml、10%パラジウム炭素 120 mg を用いて実施例
4 と同様に常圧常温下水素添加した。反応液を濃縮後、3 N 塩酸 6
ml、珽酸 540 mg を用いて実施例 4 と同様に処理して 2 - [6 - (1
5 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサ
リンジオン - 7 - イル] オキシ安息香酸 862 mg (58%) を得た。

実施例 11

参考例 9 で得られた 4 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)
- 4 - ニトロ - 5 - エチルオギザリルアニリド] オキシ安息香酸メ
10 チル 0.48 g (1.22 mmol) を DMF 8 ml に溶解させ 5%イリジウ
ム炭素 120 mg を加えて、常圧常温下水素添加した。反応液を濾過、
DMF で洗浄し濃縮した。得られた残渣をエタノール - 水にて再結
晶すると 4 - [4 - ヒドロキシ - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 -
イル) - 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオン - 7 - イル]
15 オキシ安息香酸メチルを 340 mg 得た。

実施例 12

4 - [4 - ヒドロキシ - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)
- 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオン - 7 - イル] オキシ
安息香酸メチル 0.34 g (1.25 mmol) を 4 N 塩酸 8 ml に溶解させ、
20 3 時間還流した。生じた結晶を濾過すると 4 - [4 - ヒドロキシ
6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 3 (1 H, 4 H) -
キノキサリンジオン - 7 - イル] オキシ安息香酸を 295 mg (93
%) 得た。

実施例 13

25 3 - [[アセトアミノ - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)
- 4 - ニトロフェニル] オキシ] 安息香酸メチル 1.20 g、3 N 塩

酸 5 ml、メタノール 3 ml の混合物を、アルゴン気流下 2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に、メタノール 40 ml、3 N 塩酸 4 ml、10%パラジウム炭素 120 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混合物を濾過し、
5 濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N 塩酸 5 ml、蔞酸 540 mg を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物から析出した結晶を濾取し、3 N 塩酸、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させた。得られた化合物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応後、3 N 塩酸を加え反応液を酸性にし、析出してくる結晶を濾取し、3 N 塩酸、水、メタノールで
10 順次洗浄し、減圧下乾燥させ、3-[[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]オキシ]安息香酸・塩酸塩 802 mg (61%)を得た。

15 実施例 14

4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]チオ]安息香酸メチル 933 mg、3 N 塩酸 4 ml、メタノール 3 ml を用いて脱アセチル化を、10%パラジウム炭素 400 mg、メタノール 150 ml を用いて実施例 13 と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、
20 3 N 塩酸 5 ml、蔞酸 450 mg を用いて以下、実施例 13 と同様に処理して 4-[[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]チオ]安息香酸・塩酸塩 653 mg (65%)を得た。

25 実施例 15

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(1H-イミダ

ゾール-2-イル)チオ]-2-ニトロアセトアニリド710mg、
3N塩酸3ml、メタノール2mlを用いて脱アセチル化を、10%パ
ラジウム炭素250mg、メタノール50mlを用いて実施例13と同
様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、
5 3N塩酸3ml、蔞酸400mgを用いて以下、実施例1後段の環化、
造塩処理と同様にして6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7
-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]-2,3(1H,4
H)-キノキサリンジオン・2塩酸塩576mg(65%)を得た。

実施例16

- 10 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(1-メチルテ
トラゾール-5-イル)チオ]-2-ニトロアセトアニリド323
mg、3N塩酸2ml、メタノール5mlを用いて脱アセチル化を、10
%パラジウム炭素150mg、メタノール100mlを用いて実施例1
3と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃
15 縮後、3N塩酸3ml、蔞酸162mgを用いて閉環反応を行った。反
応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、HP-20
(三菱化成)で精製し、6-(1H-イミダゾール-1-イル)-
7-[1-メチルテトラゾール-5-イル)チオ]-2,3(1H,
4H)-キノキサリンジオン183mg(59%)を得た。

20 実施例17

- 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-[(5-メチルー
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ]-2-ニトロアセ
トアニリド931mg、3N塩酸2ml、メタノール3mlを用いて脱ア
セチル化を、10%パラジウム炭素400mg、メタノール150ml
25 を用いて実施例13と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物
を濾過、減圧下濃縮後、3N塩酸3ml、蔞酸162mgを用いて閉環

反応を行った。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、HP-20（三菱化成）で精製し、6-（1H-イミダゾール-1-イル）-7-〔（5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）チオ]-2, 3（1H, 4H）-キノキサリンジオン215 mg（24%）を得た。

実施例 18

4-（1H-イミダゾール-1-イル）-2-ニトロ-5-フェノキシアニリン862 mg、メタノール40 ml、3 N塩酸4 ml、10%パラジウム炭素120 mgの混合物を、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸5 ml、珽酸540 mgを加え、1.5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物から析出した結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、6-（1H-イミダゾール-1-イル）-7-フェノキシ-2, 3（1H, 4H）-キノキサリンジオン・塩酸塩877 mg（78%）を得た。

実施例 19

アルゴン気流下室温で、水素化ナトリウム133 mg（3.33 mmol）をTHF 10 mlに懸濁させ、p-ヒドロキシフェニル酢酸メチル554 mg（3.33 mmol）とDMF 6 mlを加えた。5分後、5-フルオロ-4-（1H-イミダゾール-1-イル）-2-ニトロアセトアニリド800 mg（3.03 mmol）を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に、飽和塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸6 ml、メタノール5 mlを加え2時間、加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に、メタノール30 ml、

3 N塩酸 2 ml、10%パラジウム炭素 200 mgを加え、室温下、常圧水素添加した。反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣に、3 N塩酸 5 ml、蔞酸 545 mgを加え加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで順次洗
5 浄した後、減圧下乾燥させた。得られた化合物に、10%水酸化カリウム水 5 mlを加え、60℃で攪拌した。反応混合物に、3 N塩酸を加え液性を酸性とした後、析出する結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで順次洗浄した後、減圧下乾燥させ、2-[4-[[2,
10 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ] フェニル] 酢酸・塩酸塩 885 mg (70%)を得た。

実施例 20

水素化ナトリウム 121 mg、4-エトキシカルボニルイミダゾール-2-チオール 522 mg、THF 10 ml、DMF 10 mlを用いて
15 実施例 19と同様な反応を行い、HP-20で精製し、2-[[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノキサリニル] チオ]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸・塩酸塩 252 mg (19%)を得た。

実施例 21

20 アルゴン気流下室温で、水素化ナトリウム 121 mg (3.03 mmol)をTHF 10 mlに懸濁させ、p-ニトロフェノール 464 mg (3.33 mmol)とDMF 6 mlを加えた。5分後、5-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアセトアニリド 800 mg (3.03 mmol)を加え、同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃
25 縮し、残渣に、飽和塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

- で乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸 3 ml、メタノール 5 mlを加え2時間、加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に、メタノール 40 ml、3 N塩酸 5 ml、10%パラジウム炭素 250 mgを加え、室温下、常圧水素添加した。
- 5 反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣に、3 N塩酸 3 ml、蔞酸 550 mgを加え加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで順次洗浄した後、減圧下乾燥させ、6-(4-アミノフェニルオキシ)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン・2塩酸塩 698 mg (56%)を得た。
- 10

実施例 22

- 4-[(4-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロフェニル) オキシ] 吉草酸メチル 2.20 g、3 N塩酸 5 ml、メタノール 2 mlを用いて脱アセチル化を、10%パラジウム炭素 200 mg、メタノール 150 mlを用いて実施例 13と同様に常圧常温水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、3 N塩酸 5 ml、蔞酸 1.05 gを用いて以下、実施例 13と同様に処理して5-[[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ] 吉草酸・塩酸塩 1.37 g (49%)を得た。
- 15
- 20

実施例 23

- N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル) メトキシ] -2-ニトロフェニル] オキサミン酸エチル 1.07 g (2.28 mmol)、メタノール 50 ml、ジクロロメタン 100 ml、酸化白金 200 mgの混合物を、氷冷下、常圧水素添加した。反応後、触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。
- 25

得られた残渣にメタノール 50 ml を加え、アルゴン気流下、1 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物に析出した結晶を濾取し、メタノール、ジクロロメタンで洗浄し減圧下乾燥させた。得られた生成物に、2 N 水酸化ナトリウム水 6 ml を加え 1 時間半、加熱還流した。

5 この混合物に 3 N 塩酸を加え液性を pH 約 2 以上にし析出した結晶を濾取し、3 N 塩酸、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4 - [[4 - ヒドロキシ - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] オキシメチル] 安息香酸・塩酸塩 708 mg (72 %) を得た。

10

実施例 24

2 - [(4 - アセトアミノ - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロフェニル) オキシ] 酢酸エチル 2.50 g、3 N 塩酸 4 ml、メタノール 4 ml を用いて脱アセチル化を、10 % パラジウム炭素 200 mg、メタノール 200 ml を用いて実施例 13 と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、3 N 塩酸 5 ml、酢酸 1.29 g を用いて以下、実施例 13 と同様に処理して 2 - [[7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] オキシ] 酢酸・塩酸塩 1.83 g (74 %) を得た。

15

20

実施例 25

4 - [[4 - アセトアミノ - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロフェニル] オキシ] 酪酸エチル 2.0 g、3 N 塩酸 5 ml、メタノール 5 ml を用いて脱アセチル化を、10 % パラジウム炭素 270 mg、メタノール 150 ml、酢酸エチル 100 ml を用いて実施例 13 と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、

25

減圧下濃縮後、3 N塩酸 5 ml、蔞酸 0.95 gを用いて以下、実施例 13と同様に処理して4-[[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]オキシ]酪酸・塩酸塩 1.27 g (65%)を得た。

5 実施例 26

N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルフェニル]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 580 mg (1.19 mmol)、酢酸エチル 50 ml、メタノール 20 ml、酸化白金 40 mg、DMSO 5.8 mgの混合物を、
10 室温下、常圧水素添加した。反応後、触媒を濾去し濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノール 20 mlを加え加熱還流した。冷却後、析出物を濾取しメタノールで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた化合物に 5 mlの 1 N水酸化ナトリウム水を加え、80℃の油浴中、2時間攪拌した。この反応混合物に 3 N塩酸を加え、液性を p
15 H 2以上とし析出する結晶を濾取し、3 N塩酸、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]スルフェニル]安息香酸・塩酸塩 362 mg (63%)を得た。

20 実施例 27

N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)オキシ]-2-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 1.65 g (3.63 mmol)、酢酸エチル 50 ml、メタノール 100 ml、酸化白金 123 mg、DMSO 16 mgを用いて実施
25 例 26と同様な方法で、4-[[4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テ

トラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ] 安息香酸 894 mg
(61%) を得た。

実施例 28

2 - [[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル] チオ] 酢酸エチル 536 mg、3 N 塩酸
2 ml、エタノール 5 ml を用いて脱アセチル化を、10%パラジウム
炭素 200 mg、エタノール 30 ml を用いて常圧常温下水素添加した。
反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、3 N 塩酸 10 ml、蔞酸 300 mg
を用いて実施例 13 と同様に反応させ、HP-20 で精製し、2 -
[[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-
1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] チオ] 酢
酸 221 mg (46%) を得た。

実施例 29

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(シクロペンチル)
チオ-2-ニトロアニリン 700 mg、メタノール 40 ml、3 N 塩酸
3 ml、10%パラジウム炭素 2000 mg を用いて実施例 18 と同様
な方法で、6-(シクロペンチル)チオ-7-(1H-イミダゾール-
1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン・塩
酸塩 429 mg (50%) を得た。

実施例 30

5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ベンジルオキシ-
2-ニトロアセトアニリド 553 mg (1.78 mmol)、ベンゼン 30
ml、メタノール 30 ml、酸化白金 100 mg の混合物を、室温下、常
圧水素添加した。反応後、触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。
得られた残渣に蔞酸 400 mg、1 N 塩酸 10 ml を加え、アルゴン気
流下 3 時間加熱還流した。反応後、析出してくる結晶を濾取し、1

N塩酸、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、6-ベンジルオキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン・塩酸塩467mg(68%)を得た。

5 実施例31

4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル] オキシ] -3-メトキシ安息香酸エチル1.58gと1N塩酸水30mlの混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を濾過し、減圧下留去した。残渣に、1N塩酸水
10 30ml、エタノール30mlを加え、10%パラジウム炭素300mgを加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、4N塩酸20ml、蔞酸500mgを加え、15分間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2
15 ,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ] -3-メトキシ安息香酸・塩酸塩620mg(40%)を得た。

実施例32

5-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]-4
20 -(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアニリン・2塩酸塩2.7g、1N塩酸50mlと10%パラジウム炭素400mgを用いて実施例31と同様に常圧常温下水素添加した。反応混合物を濾過、減圧下濃縮後、4N塩酸20ml、蔞酸840mgを用いて以下、実施例31と同様に処理して6-(1H-イミダゾール-1-イル)
25 -7-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン・塩酸塩1.8g(63%)

を得た。

実施例 3 3

4 - [[5 - アセトアミノ - 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロフェニル] オキシ] - 2 - クロロ安息香酸エチル
5 1.00 g と 3 N 塩酸水 80 ml の混合物を 30 分加熱還流した。減圧
下溶媒を留去した後、1 N 塩酸水 30 ml、エタノール 30 ml、10
%パラジウム炭素 300 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反
応後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、3 N 塩酸 30 ml、
10 蔞酸 420 mg を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶
を濾取し、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4 -
[[2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] オキシ]
- 2 - クロロ安息香酸・塩酸塩 670 mg (68%) を得た。

実施例 3 4

15 4 - [[5 - アミノ - 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) -
4 - ニトロフェニル] オキシ] ベンゾニトリル 850 mg、3 N 塩酸
2 ml、メタノール 50 ml、10 %パラジウム炭素 250 mg を用いて、
実施例 18 と同様に常圧水素添加した。反応混合物を濾過、減圧濃
縮後、3 N 塩酸 10 ml、蔞酸 500 mg を用いて閉環反応を行った。
20 冷却後、析出した生成物を濾取し 3 N 塩酸、水、メタノールで順次
洗浄し減圧下乾燥させ、6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) -
7 - (4 - シアノフェノキシ) - 2, 3 (1H, 4H) - キノキサ
リンジオン・塩酸塩 530 mg を得た。

実施例 3 5

25 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 7 - (4 - シアノフェ
ノキシ) - 2, 3 (1H, 4H) - キノキサリンジオン・塩酸塩

465 mg (1.04 mmol)、DMF 20 ml、アジ化ナトリウム 678 mg、塩化アンモニウム 556 mg の混合物とし、120℃の油浴上で5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水で希釈し、3N塩酸を加えpHを2とし、析出した化合物を濾取した。残渣を3N塩酸、水、
5 メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオンの塩酸塩 393 mg (79.9%) を得た。

実施例 36

10 N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(4-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニル] オキサミン酸エチル 1.013 g (2.40 mmol)、酢酸エチル 20 ml、メタノール 50 ml、酸化白金 700 mg、DMSO 6 mg を用いて実施例 26 と同様の操作で、7-(4-シアノフェノキシ)-1-ヒドロキシ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジ
15 オン 627 mg (72%) を得た。

実施例 37

20 6-(4-シアノフェノキシ)-1-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン 421 mg (1.17 mmol)、アジ化ナトリウム 228 mg、N-メチルピロリドン 10 ml、トリエチルアミン塩酸塩 241 mg を用いて実施例 35 と同様な操作で、6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシ-7-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジ
25 オン 247 mg (46%, 純度 95%) を得た。

実施例 38

N-〔5-（1H-イミダゾール-1-イル）-4-〔（4-メ
トキシカルボニルフェニル）メトキシ〕-2-ニトロフェニル〕オ
キザミン酸エチル 645 mg（1.38 mmol）、THF 60 ml、メタノ
ール 120 ml、塩化鉄（Ⅲ）31 mg、水 1 滴、活性炭 53 mg の混合
5 物を 30 分間、加熱下還流した。この混合物に、ヒドラジン 1 水和
物 0.6 ml を滴下し 20 時間、加熱下還流した。冷却後、反応混合物
を濾過、減圧濃縮した。得られた残渣に、3 N 塩酸 20 ml、蔞酸
248 mg を加え 2 時間、加熱下還流した。冷却後、析出する結晶を
10 濾取、3 N 塩酸、水、メタノールで順次洗浄した。得られた化合物
に 3 N 水酸化ナトリウム水 10 ml を加え 1 時間、加熱下還流した。
反応混合物に 3 N 塩酸を滴下して pH 3 とし、析出する結晶を濾取、
3 N 塩酸、水、メタノールで順次洗浄、減圧下乾燥させ、4-〔2
，3-ジオキソ-7-（1H-イミダゾール-1-イル）-1，2
，3，4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル〕オキシメチル]
15 安息香酸・塩酸塩 325 mg（50%）を得た。

実施例 39

N-〔5-（1H-イミダゾール-1-イル）-4-ベンジルオ
キシ-2-ニトロフェニル〕オキザミン酸エチル 800 mg、酸化白
20 金 3 mg、メタノール 100 ml、酢酸エチル 20 ml、THF 20 ml、
DMSO 10 mg を用いて実施例 26 と同様の操作で、7-ベンジル
オキシ-1-ヒドロキシ-6-（1H-イミダゾール-1-イル）
-2，3（1H，4H）-キノキサリンジオン 647 mg（95%）
を得た。

25 実施例 40

5-〔〔5-アセトアミノ-2-（1H-イミダゾール-1-イ

ル) - 4 - ニトロフェニル] オキシ] インドール - 2 - カルボン酸
メチル 876 mg、3 N 塩酸 5 ml、メタノール 5 ml を用いて脱アセチ
ル化を、10%パラジウム炭素 100 mg、メタノール 100 ml を用
いて実施例 13 と同様に水素添加した。反応混合物を濾過し、減圧
濃縮した。得られた残渣に、3 N 塩酸 5 ml、蔞酸 362 mg を加え 3
5 時間加熱還流した。冷却後、析出した生成物を濾取し、3 N 塩酸、
水、メタノールで順次洗浄した。この生成物に 1 N 水酸化ナトリウ
ム水 5 ml を加え加熱還流した。冷却後、反応混合物に 1 N 塩酸を滴
下し pH を 6 とし析出した結晶を濾取し、水、メタノールで順次洗
10 浄し、減圧下乾燥させ 5 - [[2, 3 - ジオキソ - 7 - (1 H - イ
ミダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサ
リン - 6 - イル] オキシ] インドール - 2 - カルボン酸の塩酸塩
462 mg (50%) を得た。

実施例 41

15 4 - [[5 - アセトアミノ - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イ
ル) - 4 - ニトロフェニル] オキシ] - 3 - メチル安息香酸エチル
3.4 g、3 N 塩酸 200 ml、メタノール 10 ml の混合溶液を 30 分
加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残
渣に、エタノール 100 ml、1 N 塩酸 100 ml、10%パラジウム
20 炭素 100 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混
合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N 塩酸
50 ml、蔞酸 1.40 g を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応
混合物から析出した結晶を濾取し、1 N 塩酸、水、メタノールで順
次洗浄し、減圧下乾燥させ、4 - [[2, 3 - ジオキソ - 7 - (1
25 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
キサリン - 6 - イル] オキシ] - 3 - メチル安息香酸・塩酸塩

1.10 g (36%) を得た。

実施例 42

4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-3-クロロ安息香酸エチル
5 2.0 g、3 N塩酸 160 ml、メタノール 30 ml の混合溶液を 30 分
加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残
渣に、エタノール 50 ml、1 N塩酸 50 ml、10%パラジウム炭素
100 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混合物
を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸 40
10 ml、蔞酸 840 mg を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合
物から析出した結晶を濾取し、1 N塩酸、水、メタノールで順次洗
浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2,3-ジオキソ-7-(1H-
イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキ
サリン-6-イル]オキシ]-3-クロロ安息香酸の塩酸塩 1.08
15 g (54%) を得た。

実施例 43

4-[[5-アセトアミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロフェニル]オキシ]-2-メトキシ安息香酸メチ
ル 1.45 g、3 N塩酸 80 ml、メタノール 30 ml の混合溶液を一昼
20 夜加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた
残渣に、メタノール 30 ml、1 N塩酸 30 ml、10%パラジウム炭
素 200 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、反応混合
物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、3 N塩酸
40 ml、蔞酸 610 mg を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応
25 混合物から析出した結晶を濾取し、1 N塩酸、水、メタノールで順
次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2,3-ジオキソ-7-(1

H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ]-2-メトキシ安息香酸・塩酸塩 0.51 g (31%) を得た。

実施例 44

- 5 N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-エトキシカルボニルフェニル) オキシ]-6-ニトロフェニル] オキサミン酸エチル 600 mg のエタノール溶液 50 ml に 10% パラジウム炭素 80 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、沈澱物を濾過しエタノール 50 ml を加え 30 分加熱還流した。
- 10 溶媒を留去した後、得られた残渣に 1 N 水酸化ナトリウム 50 ml を加え 30 分加熱還流する。反応混合物を濾過し得られた濾液を塩酸で中和する。反応混合物から析出した結晶を濾取し、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2, 3-ジオキソ-4-ヒドロキシ-7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ]安息香酸 0.26 g (50%) を得た。
- 15

実施例 45

- N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(2-メトキシ-4-エトキシカルボニルフェニル) オキシ]-6-ニトロフェニル] オキサミン酸エチル 1.12 g のエタノール溶液 50 ml に 10 mg の DMSO と酸化白金 50 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、沈澱物を濾過しエタノール 30 ml を加え 30 分加熱還流した。溶媒を留去した後、得られた残渣に 1 N 水酸化ナトリウム 10 ml を加え 30 分加熱還流する。反応混合物を濾過し得られた
- 20 濾液を塩酸で中和する。反応混合物から析出した結晶を濾取し、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2, 3-ジオ
- 25

キソ-4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ]-3-メトキシ安息香酸の塩酸塩 295 mg (28%) を得た。

実施例 46

- 5 N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル)スルホニル]-6-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 650 mg、エタノール 20 ml、酢酸エチル 30 ml の混合溶液に 10 mg の DMSO と酸化白金 40 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、沈澱物を濾過し、濾液を減圧下溶媒を留去したのち、残渣にエタノール 20 ml、クロロホルム 20 ml を加え 30 分加熱還流した。沈澱物を濾過し、1 N 水酸化ナトリウム 5 ml を加え 30 分加熱還流したのち、塩酸で中和する。反応混合物から析出した結晶を濾取し、水、メタノールで順次洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2, 3-ジオキソ-4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]スルホニル]安息香酸 280 mg (45%) を得た。
- 10
- 15

実施例 47

- 20 N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-[(3-トリフルオロメチル-4-メトキシカルボニルフェニル)オキシ]-6-ニトロフェニル]オキサミン酸エチル 297 mg のエタノール溶液 15 ml に 10 mg の DMSO と酸化白金 30 mg を加え、室温下、常圧水素添加した。反応後、沈澱物を濾過し、濾液を 30 分加熱還流した。沈澱物を濾過し、3 N 塩酸 5 ml、ジオキササン 5 ml を加え 2 時間加熱還流したのち、反応混合物から析出した結晶を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥させ、4-[[2, 3-ジオキソ-4-ヒドロ
- 25

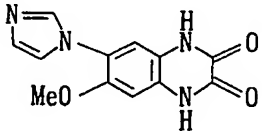
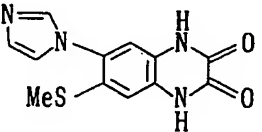
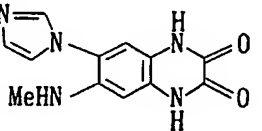
キシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ]-3-トリフルオ
ロメチル安息香酸・塩酸塩 60 mg (22%) を得た。

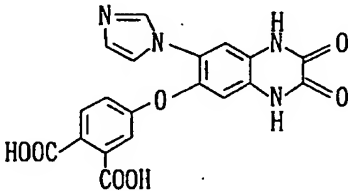
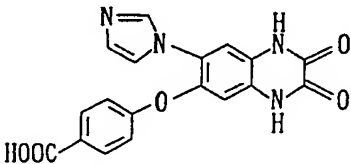
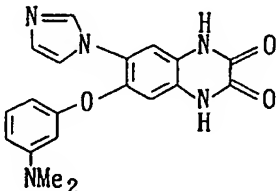
実施例 48

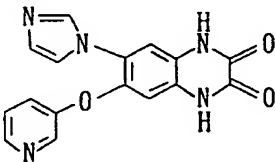
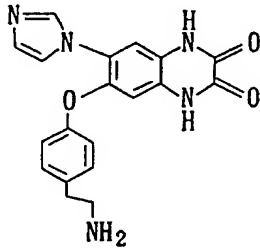
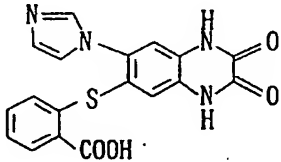
- 5 a) N-[5-フルオロ-4-[(4-メトキシカルボニル-2-
ピリジル) オキシ]] オキサミン酸エチル 0.79 g (1.9 mmol)、
イミダゾール 280 mg のベンゼン溶液 30 ml を一昼夜加熱還流した。
冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、ク
10 ロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥させる。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーで精製し、N-[5-(1H-イミダゾ
ール-1-イル)-4-[(4-メトキシカルボニルフェニル) ス
ルホニル] フェニル] オキサミン酸エチル 650 mg を得た。この化
合物 560 mg、酢酸エチル 50 ml、エタノール 20 ml の混合溶液に
15 10 mg の DMSO と酸化白金 38 mg を加え、室温下、常圧水素添加
した。反応後、沈澱物を濾過し、メタノールを 30 ml 加え、30 分
加熱還流した。沈澱物を濾過し、3 N 塩酸 15 ml を加え 2 時間加熱
還流したのち、溶媒を留去して、2-[[2, 3-ジオキソ-4-
20 ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3,
4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] オキシ]-5-ピリジ
ンカルボン酸の塩酸塩 60 mg (10%) を得た。

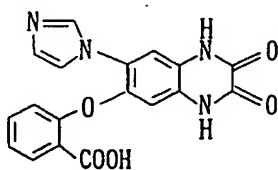
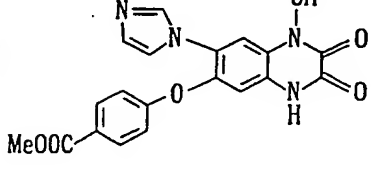
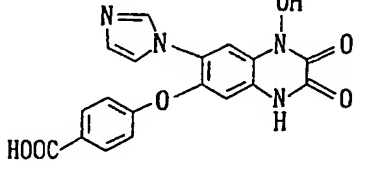
以下表 1 に実施例で得られた化合物の構造及び理化学的性状を示す。

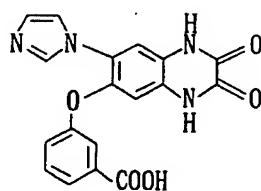
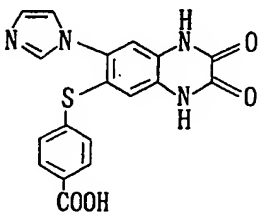
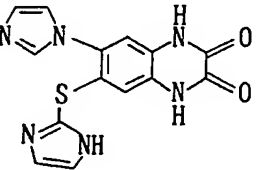
表 1

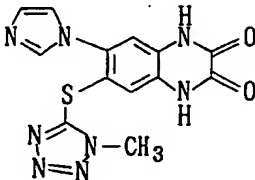
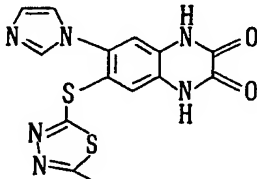
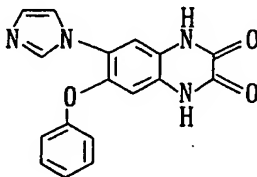
実施例	化学構造式	理化学的性状
1	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 285°C (分解) 元素分析値 ($C_{12}H_{10}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.18H_2O$ として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 理論値 45.66 4.26 17.73 11.22 実験値 45.64 4.22 17.56 11.49 質量分析値(m/z): 259(M⁺+1 free base) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 3.80(3H, s), 7.00(1H, s), 7.26(1H, s), 7.81(1H, s), 7.93(1H, s), 9.32(1H, s), 12.09(1H, s), 12.12(1H, s)</p>
2	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 >300°C 元素分析値 ($C_{12}H_{10}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$ として) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論値 44.57 3.87 17.33 9.92 10.96 実験値 44.57 3.88 17.33 9.72 11.06 質量分析値(m/z): 275(M⁺+1 free base) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 2.41(3H, s), 7.28(1H, s), 7.29(1H, s), 7.87(1H, s), 7.93(1H, s), 9.36(1H, s), 12.16(1H, s), 12.25(1H, s)</p>
3	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 >300°C 元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1H_2O$ として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 理論値 46.24 4.53 22.47 11.37 実験値 46.49 4.58 22.28 11.33 質量分析値(m/z): 258(M⁺+1 free base) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 2.62(3H, s), 6.50(1H, s), 7.00(1H, s), 7.81(1H, s), 7.87(1H, s), 9.32(1H, s), 11.87(1H, s), 11.95(1H, s)</p>

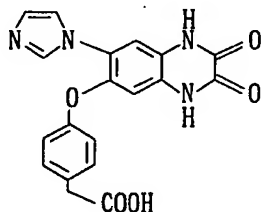
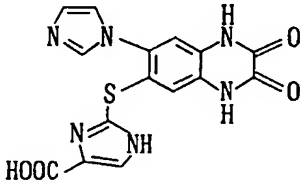
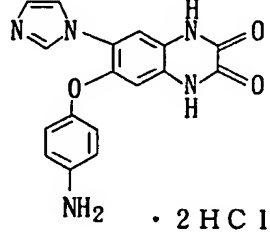
実施 例No	化学構造式	理化学的性状															
4		<p>融点 $>300^{\circ}\text{C}$ 元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7$として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td><td>55.89</td><td>2.96</td><td>13.72</td></tr> <tr> <td>実験値</td><td>55.69</td><td>3.03</td><td>13.67</td></tr> </tbody> </table> <p>質量分析値(m/z): 409($\text{M}^+ + 1$) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d_6, TMS内部標準) δ: 6.94(1H, s), 7.09-7.13(2H, m), 7.23(1H, s), 7.25(1H, s), 7.48(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.3Hz), 8.13(1H, s), 11.96(1H, s), 12.10(1H, s), ca. 13.5(2H, br)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	55.89	2.96	13.72	実験値	55.69	3.03	13.67			
	C(%)	H(%)	N(%)														
計算値	55.89	2.96	13.72														
実験値	55.69	3.03	13.67														
5	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 $>300^{\circ}\text{C}$ 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td><td>53.23</td><td>3.37</td><td>13.79</td><td>8.73</td></tr> <tr> <td>実験値</td><td>53.10</td><td>3.28</td><td>13.77</td><td>8.88</td></tr> </tbody> </table> <p>質量分析値(m/z): 365(M^+) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d_6, TMS内部標準) δ: 7.02(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, s), 7.79(1H, s), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 9.48(1H, s), 12.12(1H, s), 12.36(1H, s)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	53.23	3.37	13.79	8.73	実験値	53.10	3.28	13.77	8.88
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	53.23	3.37	13.79	8.73													
実験値	53.10	3.28	13.77	8.88													
6	 <p>2HCl</p>	<p>元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td><td>50.73</td><td>4.59</td><td>15.57</td><td>15.76</td></tr> <tr> <td>実験値</td><td>50.59</td><td>4.82</td><td>15.45</td><td>15.68</td></tr> </tbody> </table> <p>質量分析値(m/z): 364($\text{M}^+ + 1$) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d_6, TMS内部標準) δ: 2.96(6H, s), 6.60-6.70(1H, br s), 6.86-7.00(2H, br s), 6.96(1H, s), 7.31-7.36(1H, s), 7.49(1H, s), 7.87(1H, s), 8.06(1H, s), 9.61(1H, s), 12.09(1H, s), 12.36(1H, s)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	50.73	4.59	15.57	15.76	実験値	50.59	4.82	15.45	15.68
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	50.73	4.59	15.57	15.76													
実験値	50.59	4.82	15.45	15.68													

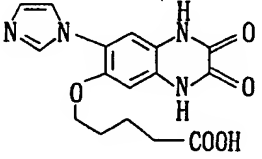
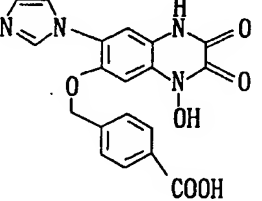
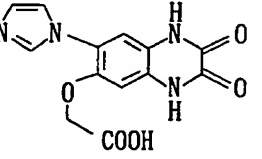
実施例 No.	化学構造式	理化学的性状
7	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	元素分析 (C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₃ · 2.25HCl · H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 45.61 3.65 16.62 18.93 実験値 45.72 3.40 16.14 18.96 質量分析値(m/z): 322(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 6.91(1H, s), 7.46(1H, s), 7.46-7.58(1H, m), 7.67-7.70(1H, m), 7.66(1H, d, J=1.5Hz), 8.07(1H, d, J=1.5Hz), 8.47-8.52(2H, m), 9.58(1H, s), 12.03(1H, s), 12.33(1H, s)
8	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	元素分析 (C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ · 1.95HCl · H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 50.43 4.67 15.48 15.28 実験値 50.23 4.80 15.21 15.03 質量分析値(m/z): 364(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 2.50-2.51(2H, m), 2.90-2.93(2H, m), 6.96(1H, s), 7.05(2H, d, J=8.5Hz), 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 7.50(1H, s), 7.84(2H, t, J=1.8Hz), 8.03(2H, t, J=1.8Hz), 9.53(1H, s), 12.08(1H, s), 12.36(1H, s)
9	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 263°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₄ S · HCl · 1.2H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) S(%) 計算値 49.31 3.54 12.78 8.09 7.31 実験値 49.22 3.69 12.59 8.13 7.16 質量分析値(m/z): 381(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 6.72(1H, d, J=7.3Hz), 7.23(1H, t, J=7.3Hz), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, s), 7.70(1H, t, J=1.5Hz), 7.82-7.89(2H, m), 9.37(1H, s), 12.35(1H, s), 12.58(1H, s)

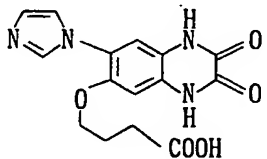
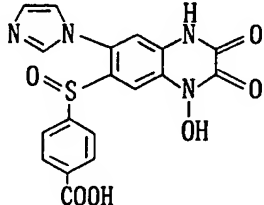
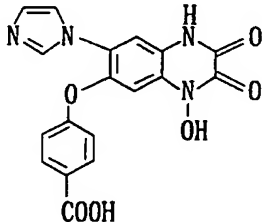
実施 例No	化学構造式	理化学的性状															
10	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>元素分析 (C₁₈H₁₂N₄O₅ · 1.1HCl · 2.2H₂O として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td><td>48.69</td><td>3.97</td><td>12.62</td><td>8.78</td></tr> <tr> <td>実験値</td><td>48.69</td><td>3.82</td><td>12.51</td><td>8.61</td></tr> </tbody> </table> <p>質量分析値(m/z): 365(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)</p> <p>δ : 6.64(1H, s), 7.30(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.45(1H, m), 7.50(1H, s), 7.68-7.98(1H, m), 7.89(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 8.06-8.07(1H, m), 9.53(1H, s), 11.90(1H, s), 12.31(1H, s)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	48.69	3.97	12.62	8.78	実験値	48.69	3.82	12.51	8.61
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	48.69	3.97	12.62	8.78													
実験値	48.69	3.82	12.51	8.61													
11	 <p style="text-align: center;">MeOOC</p>	<p>融点 189-193°C (分解) 質量分析値(m/z): 395(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)</p> <p>δ : 3.82(3H, s, COOMe), 6.99(1H, s), 7.01(1H, s), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.42(1H, s), 7.58(1H, s), 7.90(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.8Hz), ca. 12.1(1H, s), 12.20(1H, s)</p>															
12	 <p style="text-align: center;">HOOC</p>	<p>融点 268-272°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₂N₄O₆ · 1HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td><td>51.87</td><td>3.14</td><td>13.44</td><td>8.51</td></tr> <tr> <td>実験値</td><td>51.52</td><td>3.21</td><td>13.41</td><td>8.45</td></tr> </tbody> </table> <p>質量分析値(m/z): 381(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)</p> <p>δ : 7.11(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, s), 7.91(1H, s), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, s), 9.49(1H, s), ca. 12.15(1H, br s), 12.38(1H, s), ca. 13(1H, br)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	51.87	3.14	13.44	8.51	実験値	51.52	3.21	13.41	8.45
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	51.87	3.14	13.44	8.51													
実験値	51.52	3.21	13.41	8.45													


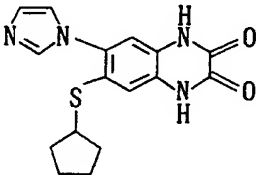
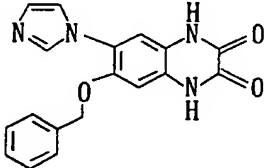
実施例 No.	化学構造式	理化学的性状
13	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 241–244°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₂N₄O₅ · HCl · 1.65H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 50.22 3.82 13.01 8.24 実験値 50.18 3.88 13.10 8.23 質量分析値(m/z): 365(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 6.90(1H, s), 7.33–7.61(1H, m), 7.45(1H, s), 7.53–7.59(2H, m), 7.76–7.80(2H, m), 8.03(1H, d, J=1.5Hz), 9.45(1H, s), 11.99(1H, s), 12.30(1H, s), ca. 13.3(2H, br)</p>
14	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 259–263°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₂N₄O₄S · HCl · 1.5H₂O として) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 計算値 48.71 3.63 12.69 7.22 7.99 実験値 48.75 3.63 12.67 7.35 8.19 質量分析値(m/z): 381(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.53(2H, d, J=1.5Hz), 7.76(1H, s), 7.78(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.3Hz), 7.89(1H, s), 9.38(1H, s), 12.33(1H, s), 12.57(1H, s), ca. 13.03(1H, bs)</p>
15	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 224°C (分解) 元素分析 (C₁₄H₁₀N₆O₂S · HCl · 1.85H₂O として) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 計算値 38.87 3.66 19.43 7.41 16.39 実験値 38.61 3.52 19.46 7.76 16.71 質量分析値(m/z): 327(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 7.42(1H, s), 7.50(1H, s), 7.70(2H, s), 7.92(1H, s), 8.14(1H, s), 9.68(1H, s), 12.36(1H, s), 12.59(1H, s)</p>

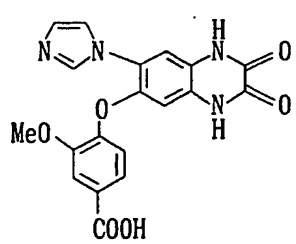
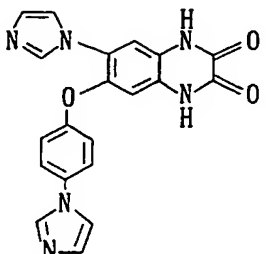
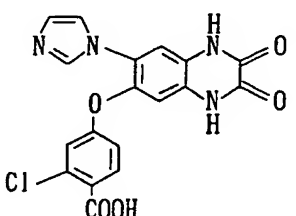
実施例 No.	化学構造式	理化学的性状															
16		融点 283–285°C (分解) 元素分析 (C ₁₃ H ₁₀ N ₈ O ₂ S · 0.3H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>44.90</td><td>3.07</td><td>32.22</td><td>9.22</td></tr><tr><td>実験値</td><td>44.95</td><td>2.91</td><td>32.01</td><td>9.24</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 343(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 3.83(3H, s), 7.07(1H, s), 7.13(1H, s), 7.32(1H, s), 7.39(1H, s), 7.81(1H, s), 12.07(1H, s), 12.18(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	44.90	3.07	32.22	9.22	実験値	44.95	2.91	32.01	9.24
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	44.90	3.07	32.22	9.22													
実験値	44.95	2.91	32.01	9.24													
17		融点 >300°C 元素分析 (C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₂ S ₂ · 0.4H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>S(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>45.99</td><td>2.98</td><td>22.99</td><td>17.54</td></tr><tr><td>実験値</td><td>46.06</td><td>2.82</td><td>22.98</td><td>17.43</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 359(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 2.63(3H, s), 7.05(1H, s), 7.18(1H, s), 7.35(1H, s), 7.49(1H, s), 7.80(1H, s), 12.12(1H, s), 12.24(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	計算値	45.99	2.98	22.99	17.54	実験値	46.06	2.82	22.98	17.43
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)													
計算値	45.99	2.98	22.99	17.54													
実験値	46.06	2.82	22.98	17.43													
18	 塩酸塩	融点 >300°C 元素分析 (C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ · HCl · 1.6H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>52.95</td><td>4.23</td><td>14.53</td><td>9.19</td></tr><tr><td>実験値</td><td>52.94</td><td>4.43</td><td>14.61</td><td>9.01</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 321(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 6.86(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, t, J=7.4Hz), 7.40–7.45(2H, m), 7.80(1H, s), 8.01(1H, s), 9.45(1H, s), 11.98(1H, s), 12.27(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	52.95	4.23	14.53	9.19	実験値	52.94	4.43	14.61	9.01
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	52.95	4.23	14.53	9.19													
実験値	52.94	4.43	14.61	9.01													

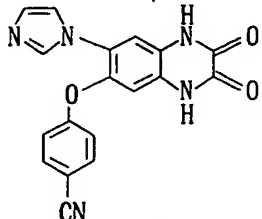
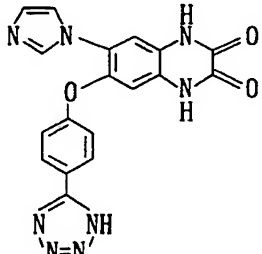
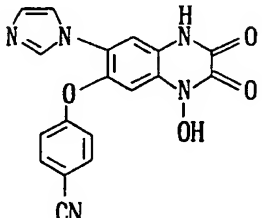
実施例 No.	化学構造式	理化学的性状																		
19	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 204°C 元素分析 (C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₅ · HCl · 2H ₂ O として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>50.62</td><td>4.25</td><td>12.43</td><td>7.86</td></tr><tr><td>実験値</td><td>50.84</td><td>4.60</td><td>12.55</td><td>7.91</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 379(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 3.62(2H, s), 6.88(1H, s), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, s), 7.85(1H, s), 8.04(1H, s), 9.55(1H, s), 12.02(1H, s), 12.34(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	50.62	4.25	12.43	7.86	実験値	50.84	4.60	12.55	7.91			
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)																
計算値	50.62	4.25	12.43	7.86																
実験値	50.84	4.60	12.55	7.91																
20	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 256°C 元素分析 (C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₅ S · HCl · 2H ₂ O として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>S(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>40.68</td><td>3.41</td><td>18.98</td><td>7.24</td><td>8.01</td></tr><tr><td>実験値</td><td>40.74</td><td>3.66</td><td>18.97</td><td>7.33</td><td>8.08</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 371(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 7.31(1H, s), 7.40(1H, s), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(1H, s), 9.48(1H, s), 12.22(1H, s), 12.44(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)	計算値	40.68	3.41	18.98	7.24	8.01	実験値	40.74	3.66	18.97	7.33	8.08
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)															
計算値	40.68	3.41	18.98	7.24	8.01															
実験値	40.74	3.66	18.97	7.33	8.08															
21	 <p style="text-align: center;">・ 2HCl</p>	融点 265°C (分解) 元素分析 (C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ₃ · 2HCl として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>50.22</td><td>3.70</td><td>17.15</td><td>17.37</td></tr><tr><td>実験値</td><td>49.77</td><td>3.62</td><td>17.10</td><td>17.16</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 335(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 6.86(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, s), 7.83(1H, s), 8.03(1H, s), 9.51(1H, s), 12.02(1H, s), 12.27(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	50.22	3.70	17.15	17.37	実験値	49.77	3.62	17.10	17.16			
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)																
計算値	50.22	3.70	17.15	17.37																
実験値	49.77	3.62	17.10	17.16																

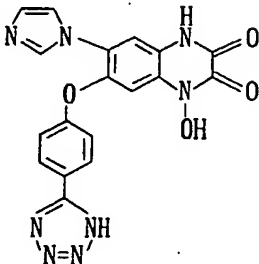
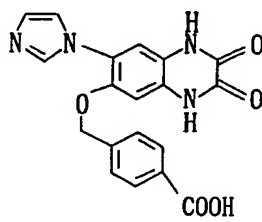
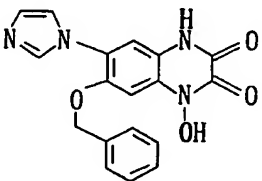
実施例	化学構造式	理化学的性状
22	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 154°C (分解) 元素分析 (C₁₆H₁₆N₄O₅ · HCl · 1.1H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 47.97 4.83 13.99 8.85 実験値 48.06 5.13 14.01 8.55 質量分析値(m/z): 345(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 1.49-1.57(2H, m), 1.64-1.70(2H, m), 2.22(2H, t, J=8.1Hz), 3.40(2H, t, J=6.1Hz), 7.07(1H, s), 7.35(1H, s), 7.87(1H, s), 7.96(1H, s), 9.46(1H, s), 12.17(1H, s), 12.18(1H, s)</p>
23	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 283-285°C (分解) 元素分析 (C₁₉H₁₄N₄O₆ · 0.99HCl · 0.2H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 52.58 3.57 12.91 8.09 実験値 52.47 3.57 12.92 7.79 質量分析値(m/z): 395(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 5.35(2H, s), 7.41(1H, s), 7.46(2H, d, J=5.9Hz), 7.49(1H, s), 7.87(1H, s), 7.92(2H, d, J=5.9Hz), 8.03(1H, s), 9.49(1H, s), 12.07(1H, bs), 12.44(1H, s), ca. 13.03(1H, bs)</p>
24	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 >300°C 元素分析 (C₁₃H₁₀N₄O₅ · 0.93HCl · 0.5H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 45.24 3.48 16.23 9.55 実験値 45.01 3.21 15.97 9.37 質量分析値(m/z): 303(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 4.76(2H, s), 6.94(1H, s), 7.29(1H, s), 7.83(1H, s), 7.95(1H, s), 9.34(1H, s), 12.01(1H, s), 12.10(1H, s), ca. 13.30(1H, bs)</p>

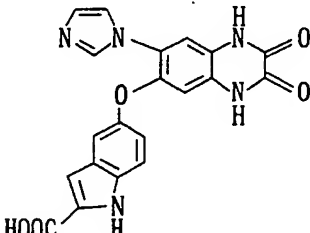
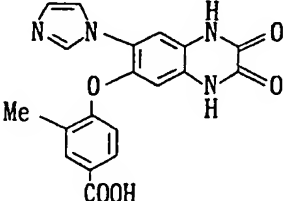
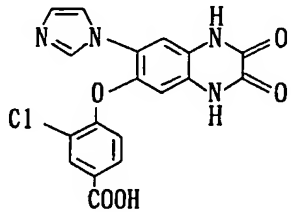
実施 例No	化学構造式	理化学的性状																		
25	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 292°C (分解) 元素分析 (C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₅ · HClとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>49.12</td><td>4.12</td><td>15.28</td><td>9.67</td></tr><tr><td>実験値</td><td>48.92</td><td>4.11</td><td>15.29</td><td>9.55</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 331(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 1.86-1.91(2H, m), 2.28(2H, t, J=7.3Hz), 4.02(2H, t, J=5.8Hz), 7.02(1H, s), 7.31(1H, s), 7.87(1H, s), 7.96(1H, s), 9.42(1H, s), 12.13(2H, s), ca. 15.10(1H, bs)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	49.12	4.12	15.28	9.67	実験値	48.92	4.11	15.29	9.55			
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)																
計算値	49.12	4.12	15.28	9.67																
実験値	48.92	4.11	15.29	9.55																
26	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 248°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₅ S · HCl · 1.2H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>S(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>44.59</td><td>3.53</td><td>11.55</td><td>6.61</td><td>7.31</td></tr><tr><td>実験値</td><td>44.56</td><td>3.44</td><td>11.47</td><td>6.73</td><td>7.27</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 413(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 7.34(2H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, s), 7.46(1H, s), 7.86(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.98(1H, s), 8.02(1H, s), 9.34(1H, s), 12.22(1H, bs), 12.80(1H, s), ca. 13.4(1H, bs)		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)	計算値	44.59	3.53	11.55	6.61	7.31	実験値	44.56	3.44	11.47	6.73	7.27
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)															
計算値	44.59	3.53	11.55	6.61	7.31															
実験値	44.56	3.44	11.47	6.73	7.27															
27		融点 272-275°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₆ · 1.4H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>53.31</td><td>3.68</td><td>13.82</td></tr><tr><td>実験値</td><td>53.29</td><td>3.43</td><td>13.86</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 381(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 7.00-7.05(3H, m), 7.25(1H, s), 7.33(1H, s), 7.88(1H, s), 7.87-7.92(3H, m), 12.33(1H, s), ca. 12.34(1H, bs), ca. 12.54(1H, bs)		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	53.31	3.68	13.82	実験値	53.29	3.43	13.86						
	C(%)	H(%)	N(%)																	
計算値	53.31	3.68	13.82																	
実験値	53.29	3.43	13.86																	

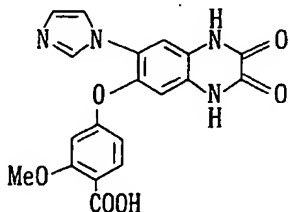
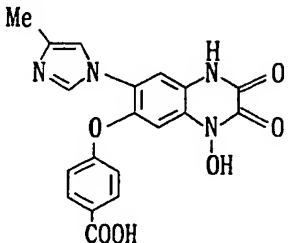
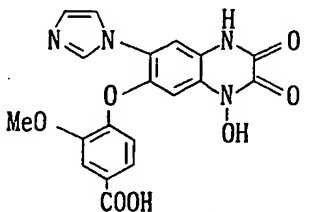
実施例No.	化学構造式	理化学的性状																		
28	 HOOC	融点 >300 °C 元素分析 (C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄ S · 0.3H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>S(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>48.23</td><td>3.30</td><td>17.31</td><td>9.91</td></tr><tr><td>実験値</td><td>48.15</td><td>3.15</td><td>17.32</td><td>9.79</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 319(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 3.57(2H, s), 7.03(1H, s), 7.09(1H, s), 7.27(1H, s), 7.35(1H, s), 7.80(1H, s), 12.05(1H, s), 12.08(1H, s), ca. 12.96(1H, bs)		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	計算値	48.23	3.30	17.31	9.91	実験値	48.15	3.15	17.32	9.79			
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)																
計算値	48.23	3.30	17.31	9.91																
実験値	48.15	3.15	17.32	9.79																
29	 塩酸塩	融点 216-217°C 元素分析 (C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S · HCl · 0.5H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>S(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>51.40</td><td>4.85</td><td>14.99</td><td>8.58</td><td>9.48</td></tr><tr><td>実験値</td><td>51.64</td><td>5.18</td><td>15.06</td><td>8.67</td><td>9.48</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 328(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 1.34-1.40(2H, m), 1.49-1.62(4H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.50(1H, t, J=1.5Hz), 7.31(1H, s), 7.49(1H, s), 7.88(1H, s), 7.97(1H, s), 9.44(1H, s), 12.21(1H, s), 12.33(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)	計算値	51.40	4.85	14.99	8.58	9.48	実験値	51.64	5.18	15.06	8.67	9.48
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)															
計算値	51.40	4.85	14.99	8.58	9.48															
実験値	51.64	5.18	15.06	8.67	9.48															
30	 塩酸塩	融点 208-210°C 元素分析 (C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ · HCl · 1.58H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>54.15</td><td>4.58</td><td>14.03</td><td>8.88</td></tr><tr><td>実験値</td><td>53.90</td><td>4.28</td><td>14.24</td><td>8.99</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 335(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 5.14(2H, s), 7.08(1H, s), 7.30(1H, s), 7.33-7.38(5H, m), 7.82(1H, s), 7.97(1H, s), 9.39(1H, s), 12.10(1H, s), 12.14(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	54.15	4.58	14.03	8.88	実験値	53.90	4.28	14.24	8.99			
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)																
計算値	54.15	4.58	14.03	8.88																
実験値	53.90	4.28	14.24	8.99																

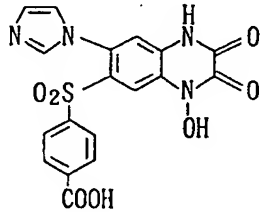
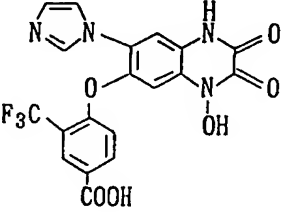
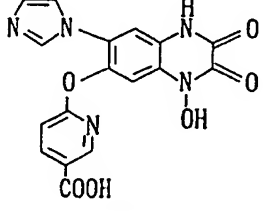
実施例No.	化学構造式	理化学的性状															
31	 <p>塩酸塩</p>	融点 $>300^{\circ}\text{C}$ 元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>51.46</td><td>3.66</td><td>12.63</td><td>8.79</td></tr><tr><td>実験値</td><td>51.71</td><td>3.64</td><td>12.84</td><td>8.43</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 395($\text{M}^+ + 1$) 核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS内部標準) δ : 3.80(3H, s), 6.71(1H, s), 7.27(1H, d), 7.39(1H, s), 7.62(1H, d), 7.64(1H, d), 7.83(1H, d), 8.01(1H, d), 9.45(1H, s), 11.85(1H, s), 12.22(1H, s), ca. 13.3(1H, brs)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	51.46	3.66	12.63	8.79	実験値	51.71	3.64	12.84	8.43
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	51.46	3.66	12.63	8.79													
実験値	51.71	3.64	12.84	8.43													
32	 <p>2 HCl</p>	融点 $260-267^{\circ}\text{C}$ (分解) 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>50.33</td><td>3.80</td><td>17.61</td><td>14.86</td></tr><tr><td>実験値</td><td>50.16</td><td>3.72</td><td>17.48</td><td>14.69</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 387($\text{M}^+ + 1$) 核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS内部標準) δ : 6.96(1H, s), 7.29(1H, s), 7.32(1H, s), 7.45(1H, s), 7.76(1H, s), 7.82(1H, s), 7.84(1H, s), 7.88(1H, s), 7.97(1H, s), 8.23(1H, s), 9.37(1H, s), 9.61(1H, s), 12.11(1H, s), 12.33(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	50.33	3.80	17.61	14.86	実験値	50.16	3.72	17.48	14.69
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	50.33	3.80	17.61	14.86													
実験値	50.16	3.72	17.48	14.69													
33	 <p>塩酸塩</p>	融点 295°C (分解) 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><th></th><th>C(%)</th><th>H(%)</th><th>N(%)</th><th>Cl(%)</th></tr><tr><td>計算値</td><td>49.68</td><td>2.78</td><td>12.87</td><td>16.29</td></tr><tr><td>実験値</td><td>49.47</td><td>2.68</td><td>12.84</td><td>16.44</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 399($\text{M}^+ + 1$) 核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS内部標準), δ : 7.03(1H, s), 7.09(1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.81(1H, s), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 9.48(1H, s), 12.10(1H, s), 12.37(1H, s)		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	49.68	2.78	12.87	16.29	実験値	49.47	2.68	12.84	16.44
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	49.68	2.78	12.87	16.29													
実験値	49.47	2.68	12.84	16.44													

実施例 No	化学構造式	理化学的性状															
34	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 240°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ · 1.1HCl · 2.8H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>49.60</td><td>4.09</td><td>16.07</td><td>8.95</td></tr><tr><td>実測値</td><td>49.80</td><td>3.82</td><td>15.70</td><td>8.85</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 346(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 7.07(1H, s), 7.18(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.77(1H, s), 7.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 9.43(1H, s), 12.20(1H, s), 12.42(1H, s),.		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	49.60	4.09	16.07	8.95	実測値	49.80	3.82	15.70	8.85
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	49.60	4.09	16.07	8.95													
実測値	49.80	3.82	15.70	8.85													
35	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 255°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₂ N ₈ O ₃ · 1.35HCl · 1.95H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>45.74</td><td>3.68</td><td>23.71</td><td>10.13</td></tr><tr><td>実測値</td><td>45.96</td><td>3.80</td><td>23.90</td><td>10.21</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 389(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 7.05(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.80(1H, s), 8.01(1H, s), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 12.13(1H, s), 12.38(1H, s),.		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	45.74	3.68	23.71	10.13	実測値	45.96	3.80	23.90	10.21
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	45.74	3.68	23.71	10.13													
実測値	45.96	3.80	23.90	10.21													
36		融点 285°C (分解) 元素分析 (C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₄ · 0.3H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>58.95</td><td>3.19</td><td>19.10</td></tr><tr><td>実測値</td><td>58.79</td><td>3.08</td><td>19.15</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 362(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 6.98(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, s), 7.32(1H, s), 7.37(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, s), 12.00(1H, bs), 12.13(1H, s),.		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	58.95	3.19	19.10	実測値	58.79	3.08	19.15			
	C(%)	H(%)	N(%)														
計算値	58.95	3.19	19.10														
実測値	58.79	3.08	19.15														

実施例No.	化学構造式	理化学的性状															
37		<p>融点 288°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₂N₆O₄ · 2.25H₂O · 0.05C₁₈H₁₁N₅O₄として) <table> <tr> <th></th> <th>C(%)</th> <th>H(%)</th> <th>N(%)</th> </tr> <tr> <td>計算値</td> <td>49.11</td> <td>3.72</td> <td>24.85</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>49.25</td> <td>3.61</td> <td>24.83</td> </tr> </table> 質量分析値(m/z): 405(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 7.06(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, s), 7.32(1H, s), 7.43(1H, s), 7.92(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 12.3(1H, s), .</p>		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	49.11	3.72	24.85	実測値	49.25	3.61	24.83			
	C(%)	H(%)	N(%)														
計算値	49.11	3.72	24.85														
実測値	49.25	3.61	24.83														
38	 <p>塩酸塩</p>	<p>融点 278°C (分解) 元素分析 (C₁₉H₁₄N₄O₅ · HCl · 1.5H₂Oとして) <table> <tr> <th></th> <th>C(%)</th> <th>H(%)</th> <th>N(%)</th> <th>Cl(%)</th> </tr> <tr> <td>計算値</td> <td>51.65</td> <td>4.11</td> <td>12.68</td> <td>8.02</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>51.85</td> <td>3.90</td> <td>12.78</td> <td>8.14</td> </tr> </table> 質量分析値(m/z): 379(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 5.24(2H, s), 7.06(1H, s), 7.32(1H, s), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, s), 7.93(2H, d, J=8.3Hz), 7.99(1H, s), 9.42(1H, s), 12.12(1H, s), 12.14(1H, s), 13.05(1H, bs), .</p>		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	51.65	4.11	12.68	8.02	実測値	51.85	3.90	12.78	8.14
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	51.65	4.11	12.68	8.02													
実測値	51.85	3.90	12.78	8.14													
39		<p>融点 254-256°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₁N₄O₄として) <table> <tr> <th></th> <th>C(%)</th> <th>H(%)</th> <th>N(%)</th> </tr> <tr> <td>計算値</td> <td>61.71</td> <td>4.03</td> <td>15.99</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>61.43</td> <td>4.09</td> <td>16.02</td> </tr> </table> 質量分析値(m/z): 351(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 5.21(2H, s), 7.07(1H, s), 7.18(1H, s), 7.30-7.38(6H, m), 7.43(1H, s), 7.91(1H, s), 11.92(1H, bs), 12.13(1H, s), .</p>		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	61.71	4.03	15.99	実測値	61.43	4.09	16.02			
	C(%)	H(%)	N(%)														
計算値	61.71	4.03	15.99														
実測値	61.43	4.09	16.02														

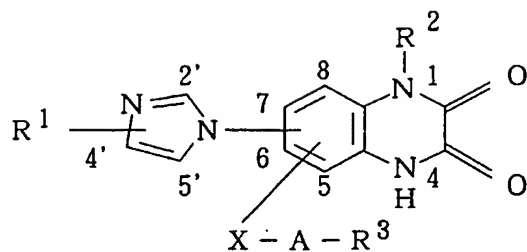
実施例No	化学構造式	理化学的性状
40	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 282-284°C (分解) 元素分析 (C₂₀H₁₃N₅O₅ · 0.15HCl · 2.8H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 52.31 4.12 15.25 1.16 実測値 52.38 3.86 15.39 1.21 質量分析値(m/z): 404(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準) δ: 6.75(1H, s), 6.91(1H, s), 6.97(1H, d-d, J=2.0, 8.7Hz), 7.05(1H, s), 7.22(1H, s), 7.27(1H, d, J=2.0Hz), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, s), 7.95(1H, s), 11.64(1H, s), 11.75(1H, bs) 12.09(1H, bs), .</p>
41	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 300°C以上 元素分析 (C₁₉H₁₄N₄O₅ · 0.9HCl · 0.5H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 54.31 3.81 13.33 7.59 実験値 54.37 3.85 13.38 7.77 質量分析値(m/z): 379(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準) δ: 2.21(3H, s), 6.91(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, s), 7.75(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.79(1H, d, J=1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.5Hz), 8.00(1H, t, J=1.5Hz), 9.48(1H, s), 12.06(1H, s), 12.34(1H, s).</p>
42	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	<p>融点 300°C以上 元素分析 (C₁₈H₁₁N₄O₅Cl · 0.8HCl · 0.75H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 48.98 3.04 12.69 14.46 実験値 49.03 2.98 12.78 14.31 質量分析値(m/z): 399(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ: 6.97(1H, s), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.49(1H, s), 7.67(1H, s), 7.87-7.90(2H, m), 8.02(1H, d, J=2.0Hz), 9.19(1H, s), 12.10(1H, s), 12.36(1H, s).</p>

実施例No	化学構造式	理化学的性状															
43	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 275-277°C 元素分析 (C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₆ · 1.05HCl · 2.5H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>47.78</td><td>4.23</td><td>11.73</td><td>7.79</td></tr><tr><td>実験値</td><td>47.63</td><td>4.09</td><td>11.87</td><td>7.77</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 395(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 3.77(3H, s), 6.52-6.55(1H, m), 6.78(1H, d, J=2.0Hz), 6.98(1H, s), 7.34(1H, s), 7.39(1H, s), 7.67-7.69(2H, m), 8.63(1H, s), 12.02(1H, s), 12.20(1H, s).		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	47.78	4.23	11.73	7.79	実験値	47.63	4.09	11.87	7.77
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	47.78	4.23	11.73	7.79													
実験値	47.63	4.09	11.87	7.77													
44		融点 300°C以上 元素分析 (C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₆ · 0.6H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>56.33</td><td>3.78</td><td>13.83</td></tr><tr><td>実験値</td><td>56.07</td><td>3.48</td><td>13.81</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 395(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 2.08(3H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.20(1H, s), 7.28(1H, s), 7.75(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 11.90(1H, s), 12.31(1H, s), 12.86(1H, s).		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	56.33	3.78	13.83	実験値	56.07	3.48	13.81			
	C(%)	H(%)	N(%)														
計算値	56.33	3.78	13.83														
実験値	56.07	3.48	13.81														
45	 <p style="text-align: center;">塩酸塩</p>	融点 288°C (分解) 元素分析 (C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₇ · 0.7HCl · 1.7H ₂ O として) <table><tr><td></td><td>C(%)</td><td>H(%)</td><td>N(%)</td><td>Cl(%)</td></tr><tr><td>計算値</td><td>48.92</td><td>3.91</td><td>12.01</td><td>5.32</td></tr><tr><td>実験値</td><td>48.80</td><td>3.70</td><td>12.09</td><td>5.05</td></tr></table> 質量分析値(m/z): 411(M ⁺ +1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d ₆ , TMS内部標準) δ : 3.82(3H, s), 6.90(1H, s), 7.09(1H, s), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.29(1H, s), 7.50(1H, s), 7.57(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.01(1H, s), 12.25(1H, s).		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	計算値	48.92	3.91	12.01	5.32	実験値	48.80	3.70	12.09	5.05
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)													
計算値	48.92	3.91	12.01	5.32													
実験値	48.80	3.70	12.09	5.05													


実施 例No	化学構造式	理化学的性状
46		<p>融点 280°C (分解) 元素分析 (C₁₈H₁₂N₄O₇S · 2.95H₂O として) C(%) H(%) N(%) S(%) 計算値 44.90 3.75 11.64 6.66 実験値 44.57 4.15 11.63 7.12 質量分析値(m/z): 428(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 6.94-6.95(2H, m), 7.04(1H, s), 7.40(1H, s), 7.46(2H, d, J=8.6Hz), 7.97(2H, d, J=8.6Hz), 8.29(1H, s), ca. 12.6(1H, bs)</p>
47	 塩酸塩	<p>融点 295°C (分解) 元素分析 (C₁₉H₁₁N₄O₆F₃ · 1.0HCl · 2.50H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) F(%) 計算値 46.56 2.59 11.43 7.23 11.63 実験値 46.27 2.44 11.74 7.34 11.57 質量分析値(m/z): 448(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 7.21(1H, d), 7.35(1H, s), 7.63(1H, s), 7.75(1H, s), 7.89(1H, s), 8.13-8.16(2H, m), 9.38(1H, s), ca. 12.0(1H, bs), 12.67(1H, s)</p>
48	 塩酸塩	<p>融点 280°C (分解) — 元素分析 (C₁₇H₁₁N₅O₆ · 1.35HCl · 2.50H₂O として) C(%) H(%) N(%) Cl(%) 計算値 42.94 3.68 14.73 10.06 実験値 43.06 3.66 14.54 10.14 質量分析値(m/z): 381(M⁺+1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 6.35(1H, d, J=9.8Hz), 7.60(1H, s), 7.73(1H, s), 7.75(1H, s), 7.82(1H, dd, J=2.4, 9.8Hz), 7.86(1H, s), 8.38(1H, d, J=2.4Hz), 9.41(1H, s), 12.76(1H, s).</p>

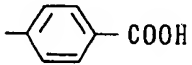
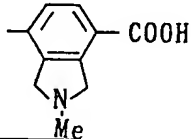
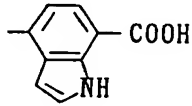
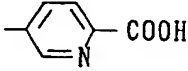
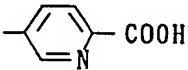
前記した例示化合物の他、下記の化合物が、前記製造法、実施例記載の方法やその変法、あるいは当業者にとって公知の製法やその変法に従い、特別の実験を必要とすることなく、合成しうる（表2。実施例B-1～60）。

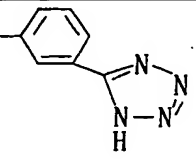
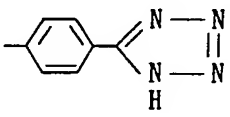
表 2

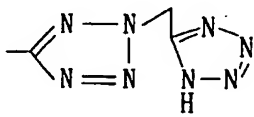
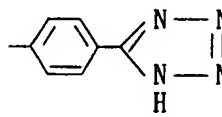
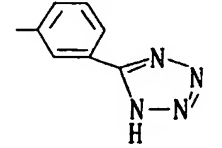
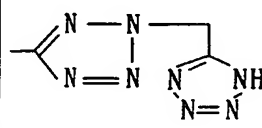
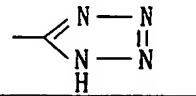


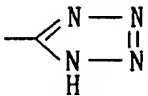
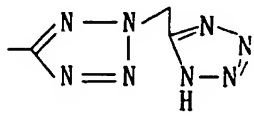
(注) Me : メチル基
Et : エチル基

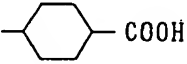
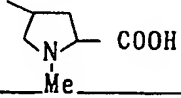
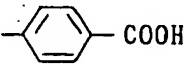
実施例 番 号	R ¹	イミダゾール 基の 位置	Xとその 位 置	A	R ³	R ²
B - 1	4' - Me	6 -	7 - O	—	 COOH	H
2	2' - Me	"	"	"	"	"
3	5' - Me	"	"	"	"	"
4	4' - Et	"	"	"	"	"
5	2' - Et	"	"	"	"	"
6	5' - Et	"	"	"	"	"
7	2', 5' - Me ₂	"	"	"	"	"
8	4' - Me	"	"	"	"	OH
9	2' - Me	"	"	"	"	"

実施例 番 号	R ¹	イミダゾリル 基の 位置	Xとその 位 置	A	R ³	R ²
10	5'-Me	6-	7-O	—		OH
11	4'-Et	"	"	"	"	"
12	2'-Et	"	"	"	"	"
13	5'-Et	"	"	"	"	"
14	2',5'-Me ₂	"	"	"	"	"
15	H	"	"	"		H
16	"	"	"	"	"	OH
17	"	"	"	"		H
18	"	"	"	"	"	OH
19	"	"	"	"		H
20	"	"	"	"		OH

実施例 番 号	R ¹	イミダゾリル 基の 位 置	X と そ の 位 置	A	R ³	R ²
2 1	H	6	7 - O	—		H
2 2	"	"	"	"	"	OH
2 3	4' -Me	"	"	"	"	H
2 4	"	"	"	"	"	OH
2 5	"	"	"	"		H
2 6	"	"	"	"	"	OH
2 7	2' -Me	"	"	"	"	H
2 8	"	"	"	"	"	OH
2 9	4' -Et	"	"	"	"	H
3 0	"	"	"	"	"	OH

実施例 番 号	R ¹	イダソリル 基の 位 置	X とその 位 置	A	R ³	R ²
3 1	H	6	7 - O	CH ₂		OH
3 2	"	"	"	"		H
3 3	"	"	"	"	"	OH
3 4	"	"	"	"		H
3 5	"	"	"	"	"	OH
3 6	"	"	7 - S	—		H
3 7	"	"	"	"	"	OH
3 8	"	"	"	CH ₂		H
3 9	"	"	"	"	"	OH
4 0	4 - Me	"	"	"	"	"

実施例 番 号	R ¹	イタリル 基の 位置	X とその 位 置	A	R ³	R ²
4 1	H	6	7 - O	CH ₂		H
4 2	"	"	"	"	"	OH
4 3	"	"	"	-C ₂ H ₄ -	"	H
4 4	"	"	"	"	"	OH
4 5	"	"	"	-C ₃ H ₆ -	"	H
4 6	"	"	"	"	"	OH
4 7	4' - Me	"	"	CH ₂	"	OH
4 8	4' - Et	"	"	"	"	"
4 9	2' - Me	"	"	"	"	"
5 0	H	"	"	CH ₂		H

実施例 番 号	R ¹	イミダゾリル 基の 位 置	X と そ の 位 置	A	R ³	R ²
5 1	H	6	⁷ O	—	 COOH	H
5 2	"	"	"	"	"	OH
5 3	"	"	"	C ₂ H ₄	—COOH	H
5 4	"	"	"	"	"	OH
5 5	"	"	"	C ₃ H ₆	"	"
5 6	"	"	⁷ —S—	CH ₂	"	"
5 7	"	"	⁷ —O—	—	 COOH	H
5 8	"	"	"	"	"	OH
5 9	"	"	⁷ —NH	—	CH ₃	"
6 0	"	5	⁷ —O—	—	 COOH	"

処方例

凍結乾燥製剤

1 バイアル中

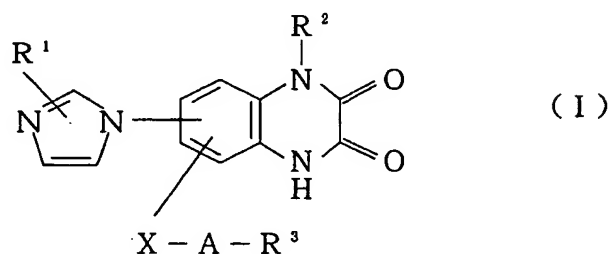
	本発明化合物	5 0 mg (0. 5 %)
5	クエン酸	2 1 0 mg (2. 1 %)
	D-マンニトール	1 0 0 mg (1. 0 %)

.....

10 水 8 0 0 ml をとり、本発明化合物 5 g、クエン酸 2 1 g 及び D-マンニトール 1 0 g を順次加えて溶かし、水を加えて 1 0 0 0 ml とした。この液を無菌的に濾過した後、褐色のバイアルに 1 0 ml ずつ充填し、凍結乾燥し、用時溶解型の注射液とした。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を表わす。)

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

R^2 : 水素原子又は水酸基、

X : 式 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 又は $-S(O)_n-$ で示される基、

15 R^4 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0, 1 又は 2、

A : 結合又は低級アルキレン基、

R^3 : 1) 低級アルキル基、

2) カルボキシ基、又は

20 3) それぞれ置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、又は N 及び / 又は S をヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基。)

2. R^3 の置換される場合の置換基がハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、
- 25 モノ若しくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、水酸基、低

級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、及びNをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基からなる群より選択された1又は2以上の置換基である請求項1記載の化合物。

3. Xが式-O-で示される基である請求項1又は2記載の化合物。

4. R³がハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、及びNをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基からなる群より選択された1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基である請求項3記載の化合物。

5. 4-[[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン-7-イル]オキシ]安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

6. 4-[[4-ヒドロキシ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]オキシメチル]安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

7. 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン又はその製薬学的に許容される塩。

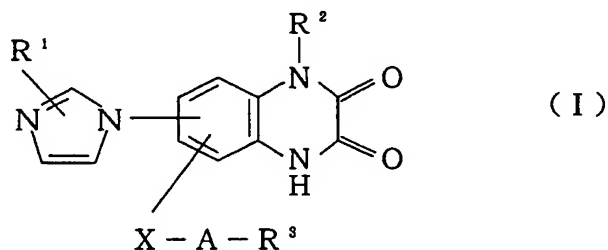
8. 6-((1H-イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシ-

7 - [4 - (1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ] - 2, 3 (1H, 4H) - キノキサリンジオン又はその製薬学的に許容される塩。

5 9. 4 - [[4 - ヒドロキシ - 7 - (1H-イミダゾール-1-イル) - 2, 3 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] オキシメチル] 安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

10 10. 4 - [[2, 3 - ジオキソ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチル - 1H-イミダゾール-1-イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] オキシ] 安息香酸又はその製薬学的に許容される塩。

11. 下記一般式 (I) で示されるイミダゾリルキノキサリンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を表わす。)

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

R^2 : 水素原子又は水酸基、

X : 式 - O -、- NR⁴ - 又は - S (O)_n - で示される基、

25 R^4 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0, 1 又は 2、

A : 結合又は低級アルキレン基、

R³ : 1) 低級アルキル基、

2) カルボキシ基、又は

5 3) それぞれ置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、又はN及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基。)

12. グルタメート受容体拮抗剤である請求項11記載の医薬組成物。

13. 向精神薬である請求項12記載の医薬組成物。

14. 神経細胞保護剤である請求項11記載の医薬組成物。

10 15. 抗虚血薬である請求項14記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁵ C07D403/04, A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07D403/04, A61K31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, B1, 45-38701 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 7, 1970 (07. 12. 70), Claim, (Family: none)	1-15
P	WO, A1, 93/20077 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 14, 1993 (14. 10. 93), Claim & AU, A, 9337677	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 2, 1994 (02. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

August 30, 1994 (30. 08. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ C07D403/04, A61K31/495		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ C07D403/04, A61K31/495		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, B1, 45-38701 (武田薬品工業株式会社), 7.12月, 1970 (07.12.70), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-15
P	WO, A1, 93/20077 (山之内製薬株式会社), 14.10月, 1993 (14.10.93), 特許請求の範囲 & AU, A, 9337677	1-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
02.08.94	30.08.94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 池田正人	4 C 7 6 0 2
	電話番号 03-3581-1101 内線	3454